

PEMBENTUKAN, KARAKTERISASI, DAN UJI DISOLUSI
KOKRISTAL PIROXICAM MENGGUNAKAN
ASAM TARTRAT SEBAGAI KOFORMER



SKRIPSI

Diajukan untuk Memenuhi Salah Satu Syarat Memperoleh
Gelara Sarjana Farmasi Jurusan Farmasi (S.Farm)

Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan

UIN Alauddin Makassar

Oleh:

A. Isma Nursyamsu

NIM. 70100113067

FAKULTAS KEDOKTERAN DAN ILMU KESEHATAN
UIN ALAUDDIN MAKASSAR

2017

**PEMBENTUKAN, KARAKTERISASI, DAN UJI DISOLUSI
KOKRISTAL PIROXICAM MENGGUNAKAN
ASAM TARTRAT SEBAGAI KOFORMER**



SKRIPSI

Diajukan untuk Memenuhi Salah Satu Syarat Memperoleh
Gelar Sarjana Farmasi Jurusan Farmasi (S.Farm)

Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan

UIN Alauddin Makassar

UNIVERSITAS ISLAM NEGERI
ALAUDDIN
M A K A S S A R

Oleh:

A. Isma Nursyamsu

NIM. 70100113067

**FAKULTAS KEDOKTERAN DAN ILMU KESEHATAN
UIN ALAUDDIN MAKASSAR**

2017

PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

Mahasiswa yang bertandatangan di bawah ini:

Nama : A. Isma Nursyamsu
NIM : 70100113067
Tempat, Tanggal Lahir : Bonto Baju, 26 April 1996
Jur/Prodi/Konsentrasi : Farmasi
Alamat : Jalan Bonto Tangnga No. 40, Lingkungan Pao-Pao
Judul : Pembentukan, Karakterisasi, dan Uji Disolusi Kokristal
Piroxicam Menggunakan Asam Tartrat Sebagai
Koformer

Menyatakan bahwa Skripsi ini benar adalah hasil karya penulis sendiri. Jika di kemudian hari terbukti bahwa ia merupakan duplikat, tiruan, atau dibuat oleh orang lain sebagian atau seluruhnya, maka Skripsi dan gelar yang diperoleh karenanya batal demi hukum.

Samata, 15 Agustus 2017

Penyusun,

UNIVERSITAS ISLAM NEGERI
ALAUDDIN
MAKASSAR



A. Isma Nursyamsu
70100113067

PENGESAHAN SKRIPSI

Skripsi yang berjudul “**Pembentukan, Karakterisasi, dan Uji Disolusi Kokristal Piroxicam Menggunakan Asam Tartrat Sebagai Koformer**” yang disusun oleh **A. Isma Nursyamsu, NIM: 70100113067**, Mahasiswa Jurusan Farmasi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan UIN Alauddin Makassar, telah diuji dan dipertahankan dalam Ujian Sidang Skripsi yang diselenggarakan pada hari **Selasa, 15 Agustus 2017 M** yang bertepatan dengan **22 Dzulqa’idah 1438 H**, dinyatakan telah dapat diterima sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana dalam Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Jurusan Farmasi.

Gowa, 15 Agustus 2017 M
22 Dzulqa’idah 1438 H

DEWAN PENGUJI

Ketua : Dr. dr. H. Andi Armyn Nurdin, M.Sc.
Sekretaris : Haeria, S.Si., M.Si.
Pembimbing I : Surya Ningsi, S.Si., M.Si., Apt.
Pembimbing II : Afrisusnawati Rauf, S.Si., M.Si., Apt.
Penguji I : Nur Syamsi Dhuha, S.Farm, M.Si.
Penguji II : Dr. H. Supardin, M.Hi.

(.....)

(.....)

(.....)

(.....)

(.....)

(.....)

Dekan



Dr. dr. H. Andi Armyn Nurdin, M.Sc
NIP. 19550203 198312 1 001

KATA PENGANTAR

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

Assalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Segala puji dan syukur penulis panjatkan ke hadirat Allah swt atas rahmat dan karunia-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penulisan skripsi ini. Salawat dan Taslim penulis curahkan kepada Nabi Besar Muhammad saw, yang telah menyingkap kegelapan wawasan umat manusia ke arah yang lebih beradab dan manusiawi.

Skripsi dengan judul “Pembentukan, Karakterisasi, dan Uji Disolusi Kokristal Piroxicam Menggunakan Asam Tartrat Sebagai Koformer” ini disusun sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar sarjana Farmasi pada Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan UIN Alauddin Makassar.

Dalam penulisan skripsi ini, penulis mendapatkan bantuan dan dukungan dari banyak pihak, baik secara langsung maupun tidak langsung, berupa motivasi, pikiran, serta petunjuk-petunjuk sehingga skripsi ini dapat terselesaikan sebagaimana mestinya.

Terkhusus ucapan terima kasih penulis haturkan sebesar-besarnya kepada orang tua tercinta, Ayahanda Drs. A. Ismail Sakka dan Ibunda Suratmi dengan seluruh kasih sayang dan pengorbanan serta dukungan penuhnya, baik berupa materi, nasehat, dan doa yang tulus, saudara-saudaraku, serta keluarga yang senantiasa memberikan restu dan do'anya. Tak lupa pula penulis menyampaikan terima kasih kepada:

1. Bapak Prof. Dr. Musafir Pababbari, M. Si., selaku Rektor Universitas Islam Negeri Alauddin Makassar,

2. Bapak Dr. dr. H. Andi Armyn Nurdin, M. Sc., selaku Dekan Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan,
3. Ibu Dr. Nur Hidayah, S. Kep., Ns., M. Kes., selaku Wakil Dekan I, Ibu Dr. Andi Susilawaty, S. Si., M. Kes., selaku Wakil Dekan II, dan Bapak Dr. Mukhtar Luthfi, M. Pd., selaku Wakil Dekan III Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan,
4. Ibu Haeria, S. Si., M. Si., selaku Ketua Jurusan, dan Ibu Mukhriani, S. Si., M. Si., Apt, selaku Sekretaris Jurusan Farmasi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan,
5. Ibu Surya Ningsi, S. Si., M. Si., Apt., selaku pembimbing pertama yang telah banyak memberikan bantuan dan pengarahan, serta meluangkan waktu dan pikirannya dalam membimbing penulis, dan Ibu Afrisusnawati Rauf, S. Si., M. Si., Apt., selaku pembimbing kedua yang telah banyak memberikan bantuan dan pengarahan, serta meluangkan waktu dan pikirannya dalam membimbing penulis,
6. Ibu Nur Syamsi Dhuha, S. Farm., M. Si., selaku penguji kompetensi yang telah banyak memberikan arahan dan bimbingan serta meluangkan waktunya untuk memberikan koreksi dan saran dalam penyusunan skripsi ini,
7. Bapak Dr. H. Supardin, M. Hi., selaku penguji agama yang telah banyak memberikan arahan dan saran dalam penyusunan skripsi ini,
8. Bapak, Ibu Dosen, serta seluruh Staf Jurusan Farmasi atas curahan ilmu pengetahuan dan segala bantuan yang diberikan pada penulis sejak menempuh pendidikan farmasi hingga saat ini,
9. Kakanda Abulkhair Abdullah, S. Farm., Apt. dan Kakanda Ahmad Zakir, S. Farm., Apt., yang telah memberikan arahan dalam penyusunan skripsi ini,

10. Bapak Abdul Rahman Jaya Dg. Muntu, S.H, Ibu Dra. Haerati, dan teman-teman posko KKN-R Desa Bontosunggu Kecamatan Bontonompo Selatan, terima kasih dukungannya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini,
11. Teman-teman XII. IA. 1 angkatan 2010 (Sepatu), terima kasih semangat dan dukungannya selama ini,
12. Kakak-kakak dan adik-adik di Farmasi UIN Alauddin serta pihak-pihak yang tidak dapat disebutkan namanya satu persatu yang juga selalu memberi penulis dukungan dalam menyelesaikan skripsi ini, serta
13. Teman-teman seperjuangan angkatan 2013 (Far13ion) yang telah memberikan dukungan, semangat, doa, dan rasa nyaman, terima kasih atas kebersamaan kalian selama ini, Kalian Luar Biasa.

Penulis menyadari bahwa masih terdapat kekurangan pada penyusunan skripsi ini. Oleh karena itu, kritik dan saran yang membangun sangat diharapkan demi penyempurnaan skripsi ini ke depannya. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat dan bernilai ibadah di sisi Allah swt. Aamiin.

Wassalam.

UNIVERSITAS ISLAM NEGERI
ALAUDDIN
M A K A S S A R

Gowa, Agustus 2017

Penulis

DAFTAR ISI

JUDUL	i
PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI.....	ii
PENGESAHAN	iii
KATA PENGANTAR	iv
DAFTAR ISI.....	vii
DAFTAR TABEL.....	ix
DAFTAR GAMBAR	x
DAFTAR LAMPIRAN.....	xii
ABSTRAK	xiii
ABSTRACT.....	xiv
BAB I PENDAHULUAN.....	1-9
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah.....	4
C. Definisi Operasional dan Ruang Lingkup Penelitian.....	4
D. Kajian Pustaka.....	5
E. Tujuan dan Kegunaan Penelitian	9
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	10-33
A. Piroxicam	10
B. Asam Tartrat.....	11
C. Kelarutan	12
D. Kokristal.....	16
E. Koformer	19
F. Metode Pembentukan Kokristal.....	22

G. Disolusi	24
H. Karakterisasi Kokristal.....	28
I. Tinjauan Islam Tentang Perkembangan Ilmu Pengetahuan.....	31
BAB III METODOLOGI PENELITIAN	36-40
A. Jenis dan Lokasi Penelitian.....	36
B. Pendekatan Penelitian	36
C. Instrumen Penelitian.....	36
D. Cara Kerja	37
BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN.....	41-61
A. Hasil Penelitian	41
B. Pembahasan.....	51
BAB V PENUTUP.....	62-63
A. Kesimpulan	62
B. Implikasi Penelitian.....	62
KEPUSTAKAAN	63-69
LAMPIRAN-LAMPIRAN.....	69-109
DAFTAR RIWAYAT HIDUP.....	110

ALAUDDIN
M A K A S S A R

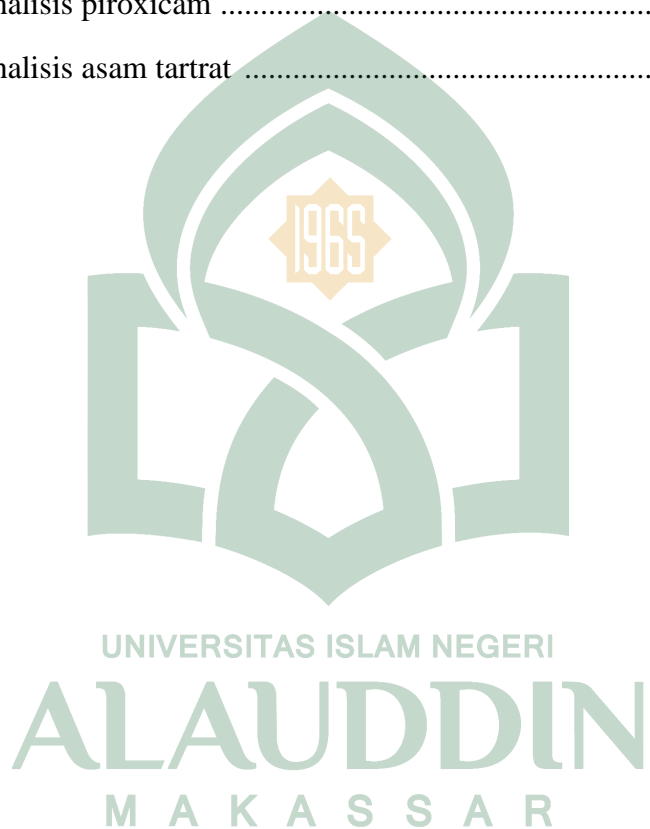
DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Istilah kelarutan.....	13
2. Koformer yang pernah digunakan dalam pembuatan kokristal	19
3. Perbandingan jumlah piroxicam dan asam tartrat	37
4. Perbandingan jumlah piroxicam dan asam tartrat	41
5. Nilai absorbansi piroxicam	41
6. Persen terdisolusi piroxicam	42
7. Kadar piroxicam terlarut	42
8. Data absorbansi larutan baku piroxicam	77
9. Jumlah piroxicam yang ditimbang pada masing-masing formula	78
10. Profil disolusi piroxicam standar	78
11. Profil disolusi kokristal 1:1	79
12. Profil disolusi kokristal 1:2	79
13. Profil disolusi kokristal 2:1	80
14. Profil disolusi kokristal 1:0	80
15. Nilai koefisien determinasi kurva disolusi tiap formula	81
16. Daftar <i>peak</i> difraktogram piroxicam standar	85
17. Daftar <i>peak</i> difraktogram asam tartrat	87
18. Daftar <i>peak</i> difraktogram kokristal 2:1	89
19. Data kristalografi piroxicam, asam tartrat, dan kokristal 2:1	91

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Piroxicam	10
2. Asam Tartrat	12
3. Struktur dasar kokristal	17
4. Cara umum dalam meningkatkan kelarutan bahan padat	18
5. Supramolekul yang umum antara gugus fungsi asam dan amida	21
6. Kurva baku piroxicam.....	41
7. Kurva plot disolusi kokristal piroxicam-asam tartrat.....	42
8. Morfologi piroxicam	43
9. Morfologi asam tartrat.....	44
10. Morfologi kokristal 2:1	45
11. Termogram piroxicam standar	46
12. Termogram asam tartrat	46
13. Termogram kokristal 2:1	47
14. Difraktogram piroxicam standar	47
15. Difraktogram asam tartrat	48
16. Difraktogram kokristal 2:1	48
17. Difraktogram <i>overlay</i> piroxicam dan kokristal 2:1	49
18. Spektrum serapan inframerah	50
19. Spektrum serapan inframerah <i>overlay</i> piroxicam, asam tartrat, dan kokristal 2:1.....	51
20. Penampakan makroskopik piroxicam, asam tartrat, dan kokristal.....	74
21. Absorbansi piroxicam pada panjang gelombang maksimum	75
22. Kurva disolusi piroxicam standar dan kokristal.....	76

23.	Kurva disolusi piroxicam	82
24.	Kurva disolusi kokristal 1:1	82
25.	Kurva disolusi kokristal 1:2	83
26.	Kurva disolusi kokristal 2:1	83
27.	Kurva disolusi kokristal 1:0	84
28.	Sertifikat analisis piroxicam	108
29.	Sertifikat analisis asam tartrat	109



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Skema Pembuatan Kokristal	69
2. Skema Uji Disolusi	70
3. Karakterisasi Kokristal	73
4. Makroskopik Kokristal	74
5. Panjang Gelombang Maksimum Piroxicam	75
6. Kurva % Terdisolusi	76
7. Data Absorbansi Larutan Baku	77
8. Data Uji Disolusi.....	78
9. Kurva Disolusi	82
10. Daftar <i>Peak</i> Difraktogram Piroxicam Standar	85
11. Daftar <i>Peak</i> Difraktogram Asam Tartrat	87
12. Daftar <i>Peak</i> Difraktogram Kokristal 2:1	89
13. Data Kristalografi Piroxicam, Asam Tartrat, dan Kokristal 2:1	91
14. Perhitungan Larutan Baku.....	92
15. Perhitungan Perbandingan Equimolar Piroxicam-Asam Tartrat	94
16. Perhitungan Penimbangan Bahan Uji Disolusi	96
17. Perhitungan Konsentrasi Terlarut pada Uji Disolusi	97
18. Perhitungan Faktor Koreksi	100
19. Perhitungan Jumlah Kumulatif Zat Terlarut	103
20. Perhitungan Persentase Terlarut	105
21. Sertifikat Analisis Piroxicam	108
22. Sertifikat Analisis Asam Tartrat.....	109

ABSTRAK

Nama : A. Isma Nursyamsu

NIM : 70100113067

Judul : Pembentukan, Karakterisasi, dan Uji Disolusi Kokristal Piroxicam
Menggunakan Asam Tartrat Sebagai Koformer

Piroxicam merupakan obat yang tergolong ke dalam *Biopharmaceutical Classification System* kelas dua yang memiliki kelarutan yang rendah di dalam air dan permeabilitas yang tinggi, sehingga menyebabkan bioavailabilitasnya menjadi rendah. Penelitian ini bertujuan untuk meningkatkan kelarutan piroxicam dengan teknik kokristalisasi menggunakan asam tartrat sebagai koformer. Kokristal dibuat dengan menggunakan metode *solvent drop grinding*. Kokristal (piroxicam : asam tartrat) dibuat dalam berbagai perbandingan (1:1, 1:2, 2:1, dan 1:0) kemudian dilakukan uji disolusi dan karakterisasi. Hasil uji disolusi menunjukkan bahwa pada menit ke-75 (D_{75}), piroxicam terdisolusi sebesar 24,993 %, kokristal 1:1 sebesar 46,17 %, kokristal 1:2 sebesar 38,116 %, kokristal 2:1 sebesar 50,29 %, dan kokristal 1:0 sebesar 12,871 %. Dari hasil tersebut, laju disolusi terbesar ditunjukkan oleh kokristal 2:1 yang menunjukkan kelarutan yang lebih besar dibandingkan piroxicam dan kokristal yang lain dan peningkatan kelarutan 2,012 kali lebih besar daripada piroxicam standar. Karakterisasi menunjukkan terbentuknya fase kristal baru yang ditandai dengan peningkatan intensitas dan munculnya puncak difraktogram yang baru pada XRD, penurunan titik lebur pada DSC, pergeseran dan penurunan intensitas bilangan gelombang pada FTIR. Dengan dilakukannya penelitian ini, diharapkan ke depannya dilakukan pengujian lebih lanjut mengenai pengaruh pembentukan kokristal terhadap permeabilitas obat dan pengembangan kokristal menjadi bentuk sediaan tablet.

Kata kunci: Piroxicam, Asam Tartrat, Kokristal, Kelarutan.

ABSTRACT

Name : A. Isma Nursyamsu

NIM : 70100113067

Title : Formation, Characterization, and Dissolution Test of Piroxicam Cocrystal
using Tartaric Acid as Coformer

Piroxicam is a drug that belongs to *Biopharmaceutical Classification System* class II which has low solubility in water and high permeability, and it makes low bioavailability. This experiment purposed to increase solubility of piroxicam with cocrystallization technique by used tartaric acid as coformer. Cocrystal (piroxicam : tartaric acid) made in several comparisons (1:1, 1:2, 2:1, and 1:0), then dissolution test and characterization was done. The result of dissolution test showed that in 75th minute, the dissolution rate of piroxicam was 24.993 %, 1:1 cocrystal was 46.17 %, 1:2 cocrystal was 38.116 %, 2:1 cocrystal was 50.29 %, and 1:0 cocrystal was 12.871 %. Of the result, the highest dissolution rate showed by 2:1 cocrystal was had the higher solubility than standard piroxicam and the other cocrystals and increased solubility by 2.012 fold than standard piroxicam. Characterization showed formation the new crystal phase what signed with increasing intensity and appeared the new diffractogram peak in XRD, decreasing melting point in DSC, reshuffling and decreasing intensity of wavenumber in FTIR. By doing this research, it is expected to another testing on the effect of cocrystal formation on drug permeability and cocrystal development into tablet dosage form.

Keyword: Piroxicam, Tartaric Acid, Cocrystal, Solubility.

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Obat yang sukar larut dalam air menimbulkan kesulitan dalam pengembangan bentuk sediaan farmasi seperti kelarutan dalam air yang terbatas, laju disolusi yang lambat, dan bioavailabilitas yang rendah (Najmuddin, 2010: 1). Banyak upaya yang dilakukan untuk memformulasi ulang beberapa obat untuk mengatasi masalah seperti kelarutan, disolusi, bioavailabilitas, daya alir, dan kekompakan obat yang rendah, dosis yang bermasalah, stabilitas, dan toksisitas. Bioavailabilitas obat yang diberikan secara oral bergantung pada absorpsinya pada saluran gastrointestinal (GI). Pada pemberian obat melalui rute ini, obat yang kelarutannya rendah di dalam air menunjukkan bioavailabilitas yang rendah karena kelarutannya yang rendah di media gastrointestinal (Javadzadeh dkk., 2015: 191).

Kecepatan kelarutan dan disolusi merupakan faktor kunci dalam menentukan efektivitas dan aktivitas obat yang baik (Thakuria, 2013: 1). Banyak pendekatan yang telah dilakukan untuk meningkatkan kelarutan obat dalam air, meliputi mikronisasi, pembentukan garam, emulsifikasi, pelarutan menggunakan kosolven, dan menggunakan polimer pembawa obat untuk menghantarkan obat yang rendah kelarutannya. Teknik ini menunjukkan peningkatan bioavailabilitas sediaan oral yang efektif, bergantung pada sifat fisikokimia dari molekul spesifiknya (Qiao, 2011: 1).

Piroxicam merupakan agen antiinflamasi poten yang digunakan dalam berbagai penyakit inflamasi, seperti *rheumatoid arthritis*, *osteoarthritis*, dan gout. Piroxicam memiliki toksisitas yang rendah dan waktu paruh eliminasi yang lebih lama dibandingkan NSAID yang lain (Rele dkk., 2010: 1). Piroxicam digolongkan dalam *Biopharmaceutics Classification System* (BCS) kelas dua, di mana piroxicam memiliki

permeabilitas yang baik namun kelarutannya buruk (Jalali dkk., 2014: 1). Salah satu cara untuk mengatasi hal tersebut adalah dengan teknik kokristalisasi yang telah dikembangkan dalam dekade belakangan ini, yang merupakan metode potensial yang digunakan untuk meningkatkan bioavailabilitas obat dengan kelarutan dalam air yang rendah (Qiao, 2011: 1).

Kokristal adalah suatu struktur kristal yang terbentuk dari paling sedikit dua komponen, di mana komponen ini dapat berupa atom, ion, atau molekul (Chandramouli, 2012: 1). Perusahaan farmasi menyukai kokristal dengan dua alasan utama. Pertama, sifat fisikokimia bahan aktif obat dapat dimodifikasi sementara aktivitas farmakologi molekul obat tidak berubah. Kedua, masa kadaluarsa obat dapat diperpanjang dengan menggunakan kokristal dalam produk farmasi (Alatas, 2013: 1). Kokristal lebih stabil secara termodinamika dibandingkan kristal obat (Jasud, 2013: 4685).

Langkah awal dalam pembuatan kokristal adalah pemilihan bahan aktif yang memiliki gugus yang dapat berinteraksi intermolekular dengan koformer. Langkah selanjutnya yang dilakukan adalah pemilihan koformer. Koformer yang dipilih adalah koformer yang dapat diterima dalam sediaan, seperti bahan tambahan farmasi atau bahan yang aman digunakan dalam makanan (Qiao dkk., 2011: 2).

Salah satu koformer yang biasa digunakan adalah asam tartrat. Asam tartrat memiliki kelarutan yang tinggi dalam air. Asam tartrat memiliki dua gugus asam karboksilat (-COOH) yang terikat padanya. Dengan substituen tersebut, diharapkan dapat berikatan dengan substituen amida dan piridin pada piroxicam membentuk kokristal.

Metode yang paling umum digunakan dalam pembuatan kokristal adalah metode *solvent drop grinding*. Pada metode ini, komponen kokristal atau koformer

dipilih berdasarkan rasio stoikiometri dan kelarutannya dalam pelarut tertentu (Chandramouli, 2012: 96).

Pada penelitian ini dilakukan kokristalisasi piroxicam dengan menggunakan asam tartrat sebagai koformer dan hasil yang diharapkan adalah kelarutan piroxicam menjadi lebih baik sehingga dapat meningkatkan bioavailabilitasnya.

Manusia diperintahkan untuk selalu berusaha dan bekerja keras. Usaha dan kerja keras yang dilakukan harus dilandasi dengan iman dan takwa. Salah satu bentuk kerja keras yang diperintahkan kepada manusia adalah pengembangan ilmu pengetahuan dan teknologi, sebagaimana firman Allah dalam QS. Yūnus/10: 101,

قُلْ أَنْظَرُوا مَاذَا فِي السَّمَوَاتِ وَالْأَرْضِ وَمَا تُغْنِي الْآيَاتُ وَالنُّذُرُ عَنْ قَوْمٍ لَا يُؤْمِنُونَ^{١٨}

Terjemahnya:

Katakanlah “Perhatikanlah apa yang ada di langit dan di bumi. Tidaklah bermanfaat tanda-tanda kebesaran Allah dan rasul-rasul yang memberi peringatan bagi orang-orang yang tidak beriman.” (Kementerian Agama, 2014: 220)

Allah tidak akan memaksa, engkau tidak perlu memaksa mereka agar beriman, tetapi *katakanlah* pada mereka, “*Perhatikanlah* dengan mata kepala dan hati kamu masing-masing *apa*, yakni makhluk dan atau sistem kerja, *yang ada di langit dan di bumi*. Sungguh banyak yang dapat kamu perhatikan, satu di antaranya saja – bila kamu menggunakan akalmu yang dianugerahkan Allah swt. – sudah cukup untuk mengantarkan kamu semua beriman dan menyadari bahwa Allah Mahakuasa, Dia Maha Esa, dan Dia membimbing manusia antara lain melalui Nabi guna mengantarkan mereka ke jalan bahagia. Jika mereka ingin beriman, inilah salah satu caranya – bukan dengan memaksa – karena *tidaklah bermanfaat ayat-ayat*, yakni bukti-bukti dan tanda kekuasaan Allah, betapapun jelas dan banyaknya *dan* tidak juga kehadiran para rasul

menyampaikan *peringatan-peringatan bagi orang-orang yang tidak mau beriman* (Shihab, 2009: 515).

Dari ayat di atas, kita diperintahkan untuk senantiasa bekerja keras, menuntut ilmu sesuai bidangnya masing-masing sehingga dapat bermanfaat di kemudian hari serta mengembangkan ilmu pengetahuan berdasarkan etos kerja.

B. Rumusan Masalah

1. Apakah kokristal piroxicam dengan asam tartrat sebagai koformer dapat terbentuk?
2. Bagaimana profil disolusi kokristal piroxicam dengan koformer asam tartrat?
3. Bagaimana karakteristik dari kokristal piroxicam dengan koformer asam tartrat?

C. Definisi Operasional dan Ruang Lingkup Penelitian

1. Definisi Operasional

- a. Kokristal didefinisikan sebagai komponen kristal yang terbentuk dari paling sedikit satu komponen molekular dan satu bahan yang padat di suhu ruangan (koformer) dan membentuk suatu supramolekular *synthon* dengan bahan sebuah bahan aktif obat molekular atau ionik (Sevukarajan dkk., 2011: 1).
- b. Koformer adalah bahan padat pada suhu ruangan yang dapat membentuk supramolekular *synthon* dengan bahan aktif obat (Jasud, 2013: 4682).
- c. Kelarutan didefinisikan sebagai kesetimbangan termodinamik bahan terlarut antara dua fase. Tingkat kelarutan dan disolusi adalah faktor kunci dalam menentukan efektifitas dan aktivitas obat yang baik (Thakuria dkk., 2013: 1).

- d. Bioavailabilitas merujuk kepada jumlah obat relatif dari mulai pemberian hingga masuk ke dalam sirkulasi sistemik (Directorate General of Health Service, 2005: 5).
- e. Laju disolusi obat adalah jumlah obat berbentuk padat yang terlarut dalam larutan dalam kurun waktu tertentu (Javadzadeh dkk., 2015: 191).
- f. Piroxicam merupakan obat antiinflamasi non-steroid turunan oxicam yang terutama digunakan untuk pengobatan inflamasi seperti rheumatoid arthritis dan osteoarthritis, penyakit musculoskeletal, dan nyeri pasca operasi (Lyn dkk., 2011: 391).
- g. Asam tartrat adalah asam karboksilat yang terutama digunakan dalam makanan dan obat-obatan sebagai *acidulant* dan digolongkan oleh FDA (*Food and Drug Administration*) sebagai GRAS (*Generally Recognize as Safe*) (Rowe, 2009: 731-732)

2. Ruang Lingkup Penelitian

Penelitian ini menggunakan piroxicam sebagai bahan obat yang akan diperbaiki kelarutannya menggunakan metode kokristalisasi dengan menggunakan asam tartrat sebagai koformernya.

D. Kajian Pustaka

1. Telah dilakukan penelitian sebelumnya oleh Lyn, Lim Yee dkk (2011), *Crystal Modifications and Dissolution Rate of Piroxicam*. Hasil yang diperoleh dari studi XRPD, *Melting Point*, DSC, dan FTIR menunjukkan perbedaan bentuk kristal piroxicam yang disintesis dengan menggunakan metode *solvent evaporation method* dan *slow crystallization method*. Hasil uji disolusi menunjukkan bahwa kokristal piroxicam memiliki laju disolusi yang lebih baik daripada baku piroxicam. Dalam penelitian ini, dilakukan teknik kristal lebih

lanjut secara kokristalisasi untuk meningkatkan laju disolusi piroxicam menjadi lebih baik.

2. Horstman, Elizabeth M. dkk (2016), *Crystal Structure of a 2:1 Piroxicam – Gentisic Acid Co-crystal Featuring Neutral and Zwitterionic Piroxicam Molecules*. Hasil menunjukkan semua hidrogen pada gugus –OH dan –NH terletak pada lokasi yang berbeda kecuali yang berada pada komponen asam gentisat yang kusut. Atom H pada komponen asam gentisat yang kusut dioptimalkan dengan putaran di sekitar R—O dengan jarak molekul O—H dan R — H yang ideal. Atom H ini berada pada ikatan hidrogen yang baik. Posisi atom –H pada metil dioptimalkan dengan putaran di sekitar ikatan R—C dengan jarak C— H, R---H dan H----H yang ideal. Atom H yang tersisa digolongkan sebagai donor yang ideal. Atom H yang terikat pada metil, hidroksil, dan amin dengan nilai U_{iso} ditetapkan sebagai $1,5U_{eq}$ pada atom pembawa; sisa atom H U_{iso} ditetapkan sebagai $1,2 \times$ pembawa U_{eq} . Oleh karena itu, penelitian tentang kokristal piroxicam menggunakan asam tartrat akan dilakukan mengingat bahwa pada penelitian ini asam tartrat memiliki gugus fungsi yang sama dengan asam gentisat dan diharapkan dengan ikatan yang terjadi antara kokristal piroxicam-asam gentisat dapat terjadi pada kokristal piroxicam-asam tartrat.
3. Shayanfar, Ali dan Abol-ghasem Jouyban (2014), *Physicochemical Characterization of a New Cocrystal of Ketoconazole*. Hasil yang diperoleh dari studi DSC, PXRD, dan FT-IR menunjukkan terbentuknya kompleks antara ketokonazol dan PABA (4-aminobenzoic acid) sebagai koformer. Hasil PXRD menunjukkan bahwa terjadi pembentukan kokristal antara ketokonazol dan PABA sebagai koformer yang ditandai dengan pola PXRD yang unik dan dapat dibedakan antara keduanya. Sementara dalam kokristal ketokonazol dan

nikotinamid, tidak menunjukkan adanya pola PXRD yang mengindasikan terbentuknya kokristal. Hasil ini sesuai dengan analisis yang didapatkan dari dispersi padat ketokonazol dan nikotinamid menggunakan metode pelelehan, yang mana tidak terjadi interaksi antara ketokonazol dan nikotinamid dalam keadaan padat.

4. Rahim, Syarifah Abd, dkk (2015), *Carbamazepine Co-crystal Screening with Dicarboxylic Acids Co-Crystal Formers*. Dilakukan pengujian kokristal melalui studi DSC, XRPD, dan morfologi kokristal. Hasil DSC menunjukkan bahwa titik leleh karbamazepin-asam suksinat berada pada rentang 188°C - 199°C dan kokristal karbamazepin-asam fumarat menjadi bentuk hidrat dengan titik leleh berada pada rentang 118°C - 125°C.
5. Fischer, Franziska, dkk (2014), *Synthesis, Structure Determination, and Formation of a Theobromine: Oxalic Acid 2:1 Cocrystal*. Kristalisasi kokristal teobromin-asam oksalat pada kelompok monoklinik P21/c ($a = 8.8920(45) \text{ \AA}$, $b = 7.5093(28) \text{ \AA}$, $c = 15.60777(84) \text{ \AA}$, $\beta = 116.569(38)^\circ$, $V = 932.124(38) \text{ \AA}^3$). Setiap molekul teobromin terhubung pada sebuah molekul teobromin dan sebuah molekul asam oksalat dengan ikatan hidrogen. Satu ikatan hidrogen terbentuk antara atom nitrogen dari amina sekunder molekul teobromin dan atom oksigen dari gugus karbonil dari molekul teobromin yang lain ($N-H \cdots O$, $d_{H \cdots A} = 2.803 \text{ \AA}$, $d_{D \cdots A} = 1.92 \text{ \AA}$, $\angle D-H \cdots A = 170^\circ$), menghasilkan sebuah R^2 (8) dimer (orange). Penambahan ikatan hidrogen (ungu) terbentuk antara amin tersier molekul teobromin dan gugus hidroksil dari gugus karboksil ($O-H \cdots N$, $d_{H \cdots A} = 2.843 \text{ \AA}$, $d_{D \cdots A} = 2.12 \text{ \AA}$, $\angle D-H \cdots A = 136^\circ$), membentuk motif rantai berkelok sepanjang poros teobromin.

6. Ober, Courtney A. dkk (2013), *Formation of Itraconazole/L-Malic Acid Cocrystals by Gas Antisolvent CocrySTALLIZATION*. Itrakonazol memperlihatkan karakteristik puncak kristalin pada 20 nilai 14,4°, 17,5°, 20,3°, dan 23,5° pada literatur. Asam malat juga memperlihatkan puncak kristalin yang tinggi, dengan puncak yang kuat pada 19,3°, 24,3°, 29,4°, dan 37,7°. Asam malat dan itrakonazol menunjukkan titik leleh yang tegas pada 106,3 °C dan 169,2 °C. Produk kokristal dari n-heptan memperlihatkan titik leleh yang tegas pada 150,7 °C, sementara kokristal yang dihasilkan dari kokristalisasi GAS memperlihatkan titik leleh pada 136,9 °C. Partikel yang dihasilkan dari n-heptan memiliki bentuk yang tidak beraturan tetapi memiliki permukaan yang relatif lebih halus dan ukuran yang lebih kecil, sementara partikel yang dihasilkan dari kokristalisasi GAS memiliki bentuk spherik, terlihat berserat, dan ukuran yang lebih besar. Kokristal yang terbentuk dari n-heptan dan kokristalisasi GA memiliki nilai D_{60} masing-masing sebesar 37,4 % dan 48,2 %, dibandingkan dengan nilai D_{60} itrakonazol sebesar 21,7 %.

Penelitian tentang pembentukan, karakterisasi, dan uji disolusi kokristal piroxicam menggunakan asam tartrat sebagai koformer ini dilakukan untuk melanjutkan penelitian-penelitian di atas menggunakan koformer yang berbeda dengan beberapa variasi perbandingan piroxicam-asam tartrat dalam kokristal, kemudian dilakukan uji disolusi dan karakterisasi.

E. Tujuan dan Kegunaan Penelitian

1. Tujuan Penelitian

- a. Mengetahui terbentuknya kokristal piroxicam dengan menggunakan asam tartrat sebagai koformer.
- b. Mengetahui profil disolusi kokristal piroxicam dengan menggunakan asam tartrat sebagai koformer.
- c. Mengetahui karakteristik kokristal piroxicam dengan menggunakan asam tartrat sebagai koformer.

2. Kegunaan Penelitian

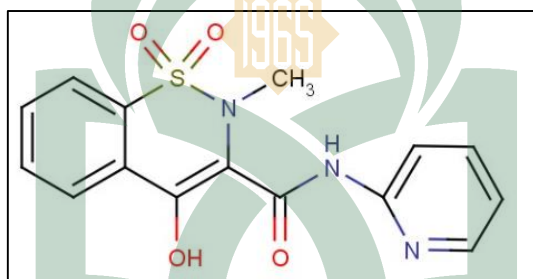
Meningkatkan kelarutan suatu obat yang buruk dalam air sehingga bioavailabilitasnya menjadi lebih baik dan dapat diformulasikan menjadi bentuk sediaan obat yang lebih baik, terkhusus untuk pengobatan penyakit *arthritis*.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Piroxicam

Piroxicam memiliki nama kimia 2H-1,2-benzothiazine-3-carboxamide, 4-hydroxy-2-methyl-N-2-pyridinyl-1,1-dioxide (CAS: 36322-90-4; M.W.: 331,35). Piroxicam adalah salah satu jenis NSAID yang merupakan turunan oxicam. Secara luas digunakan dalam terapi penyakit rheumatoid dan gout. Aksi antiinflamasinya didasarkan pada kemampuannya menghambat sintesis prostaglandin (Azmi dkk., 2009: 1083).



Gambar 1. Piroxicam

(Moffat dkk., 2005)

Piroxicam memiliki karakteristik serbuk putih atau agak kekuningan, praktis tidak larut dalam air, larut dalam metilen klorida, agak sukar larut dalam alkohol (The Department of Health, 2008: 4788), dan agak sukar larut dalam larutan basa (Moffat dkk., 2005). Piroxicam memiliki pKa 5,1 (proton asam lemah 4-hidroksi) dan 1,8 (basa lemah piridil nitrogen). Bentuk amorf memiliki aktivitas termodinamik yang lebih besar daripada bentuk kristal, menyebabkan disolusi yang cepat pada obat (Jalali dkk., 2014: 6).

Piroxicam digolongkan ke dalam BCS kelas II yang memiliki kelarutan yang rendah di dalam air dan permeabilitas yang tinggi. Obat yang kelarutannya terbatas di dalam air memiliki laju disolusi yang lambat dalam cairan biologis; bioavailabilitas

yang rendah dan tidak teratur mempengaruhi efektifitas obat terhadap pasien (Lyn dkk., 2011: 392).

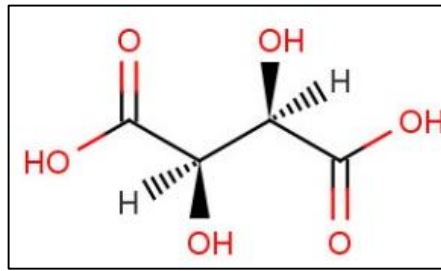
Piroxicam diabsorbsi dengan baik pada saluran gastrointestinal, konsentrasi puncak plasma antara 3-5 jam setelah pemberian oral. Piroxicam diabsorbsi dengan cepat setelah penggunaan intramuskular dan topikal. Sebanyak 99% piroxicam terikat pada protein plasma. Piroxicam memiliki waktu paruh eliminasi plasma sekitar 50 jam. Dimetabolisme di hati melalui proses hidroksilasi dan konjugasi dengan asam glukoronat dan diekskresi terutama di urin dan sebagian kecil di feses. Kurang dari 5% dosis diekskresikan dalam bentuk obat yang tidak berubah dalam urin dan feses (Sweetman, 2009: 118).

Piroxicam dapat membentuk empat polimorf anhidrat dan satu monohidrat. Di antara keempat polimorfnya, bentuk I dan II dapat dihasilkan dengan kristalisasi sederhana dari larutan, dan bentuk III dan IV dapat dihasilkan melalui proses pendinginan lelehan atau dengan *spray drying* dari bentuk amorf piroxicam (Hansen dkk., 2015: 4695).

B. Asam Tartrat

Asam tartrat atau dengan nama kimia $[R-(R^*,R^*)]-2,3$ -Dihydroxy-butanedioic acid memiliki rumus molekul $C_4H_6O_6$ dan bobot molekul 150,09. Memiliki kelarutan 1 dalam 2,5 bagian etanol, 1 dalam 250 bagian eter, larut dalam gliserin, 1 dalam 1,7 bagian metanol, 1 dalam 10,5 bagian propan-1-ol, praktis tidak larut dalam kloroform, serta larut 1 dalam 0,75 bagian air menyebabkan asam tartrat dapat digunakan sebagai koformer untuk meningkatkan kelarutan dan laju disolusi (Rowe, 2009: 731-732).

Asam tartrat merupakan serbuk kristal monoklinik tidak berwarna, berwarna putih, atau mendekati putih, tidak berbau, dengan rasa asam yang kuat.



Gambar 2. Asam Tartrat

(European Pharmacopoeia Commission, 2001: 1966)

Keterkaitan asam tartrat dengan proses kokristalisasi dijelaskan pada penelitian sebelumnya di mana asam tartrat digunakan sebagai koformer dalam proses kokristalisasi dengan pyridine betain. Proses tersebut menghasilkan ikatan hidrogen yang membentuk formasi homosinthon (Mustapa, 2012: 7). Telah dilakukan pula penelitian pada itrakonazol menggunakan asam fumarat, asam suk-sinat, asam malat, dan asam tartrat di mana disolusi obat menjadi lebih besar dibandingkan dengan kristal obat dan serupa dengan bentuk amorf dari obat (Alhalaweh, 2012: 24).

Kokristal piroxicam dan asam karboksilat menunjukkan ikatan hidrogen yang kuat antara asam karboksilat dan gugus karbonil-amida pada piroxicam (Chandra-mouli, 2012: 98).

C. Kelarutan

Kelarutan didefinisikan sebagai kesetimbangan termodinamik bahan terlarut antara dua fase. Tingkat kelarutan dan disolusi adalah faktor kunci dalam menentukan efektifitas dan aktivitas obat yang baik (Thakuria dkk., 2013: 1).

Sebagian besar obat yang diberikan secara ekstrasvaskular yaitu melalui oral. Zat aktif harus terlepas dari pembawanya terlebih dahulu agar dapat terlarut lalu berdifusi dan ditransfer antar membran yang akhirnya diabsorpsi untuk memberikan respon terapi. Obat yang memiliki kelarutan yang rendah di dalam air seringkali kali

memiliki profil disolusi yang rendah sehingga berpengaruh terhadap bioavaibilitas sediaan oral dan juga absorpsinya. Bioavaibilitas obat dapat menentukan efikasi, intensitas dan durasi respon terapeutik obat (Fajri dkk., 2015: 1).

Tabel 1. Istilah Kelarutan

Istilah kelarutan	Jumlah bagian pelarut yang dibutuhkan untuk melarutkan 1 bagian zat
Sangat mudah larut	Kurang dari 1
Mudah larut	1 sampai 10
Larut	10 sampai 30
Agak sukar larut	30 sampai 100
Sukar larut	100 sampai 1.000
Sangat sukar larut	1.000 sampai 10.000
Praktis tidak larut	Lebih dari 10.000

(Sumber: Dirjen POM, 2014: 32)

Nilai atau deskripsi kualitatif beberapa parameter fisika-kimia dari zat terlarut dan pelarut dapat membantu mendapatkan gambaran mengenai keterlarutan suatu obat. Beberapa faktor dan konsep yang penting untuk meramal kelarutan obat antara lain (Anief, 2007: 131-135):

1. Polaritas

Aturan yang terkenal yaitu *like dissolves like* berdasarkan pada observasi bahwa molekul-molekul dengan distribusi muatan yang sama dapat larut timbal balik, yaitu molekul polar, akan larut dalam media yang sama yaitu media polar, sedangkan molekul nonpolar akan larut dalam media nonpolar.

2. Cosolvency

Campuran pelarut untuk melarutkan zat tertentu banyak digunakan untuk membuat larutan obat. *Cosolvency* dapat dipandang sebagai modifikasi polaritas dari sistem pelarut terhadap zat terlarut atau terbentuknya pelarut baru yang terjadinya

interaksi tidak mudah diduga dari individu pelarut masing-masing dalam sistem campuran.

3. Parameter Kelarutan

Dikembangkan oleh Hildbrand sebagai alat untuk meramal kelarutan cairan dan substansi amorf dalam banyak macam pelarut dari industri.

$$\Delta\delta = \frac{(\Delta E)}{V^{1/2}}$$

$\frac{(\Delta E)}{V^{1/2}}$ = kerapatan energi kohesif

= ukuran energi yang diperlukan 1 mL cairan mengatasi semua kekuatan intermolekuler yang memegang molekul-molekul bersama-sama

δ = parameter kelarutan

4. Suhu

Kebanyakan senyawa farmasetis pada kenaikan suhu akan naik kelarutan-nya. Pada peristiwa eksoterm, bila suhu dinaikkan maka kelarutan zatnya akan berkurang karena reaksi bergeser ke kiri. Sedangkan pada peristiwa endoterm, bila suhu dinaikkan maka kelarutan zatnya akan bertambah, karena reaksi bergeser ke kanan.

5. *Salting out*

Peristiwa pengendapan zat terlarut (biasanya zat organik) disebabkan oleh penambahan sejumlah besar garam yang sangat mudah larut pada larutan air dari senyawa organik. Peristiwa ini merupakan kompetisi antara garam dan senyawa organik terhadap molekul pelarut yaitu air.

6. *Salting in*

Merupakan peristiwa bertambahnya kelarutan dari suatu senyawa organik dengan penambahan suatu garam dalam larutannya.

7. Hidrotropi

Ialah peristiwa bertambahnya kelarutan suatu senyawa yang tidak larut atau sukar larut dengan penambahan suatu senyawa lain yang bukan surfaktan. Mekanismenya mungkin *salting in*, kompleksasi atau kombinasi beberapa faktor.

8. Pembentukan Kompleks

Merupakan peristiwa terjadinya interaksi antara senyawa tak larut dengan zat yang larut dengan membentuk senyawa kompleks yang larut.

9. Common Ion Effect

Obat yang tak larut sering dibuat sebagai suspensi, di sini ada keseimbangan antara partikel padat dengan larutan jenuhnya.

10. Ukuran Partikel

Efek ukuran partikel dari suatu zat terlarut dalam sifat keterlarutannya terjadi hanya bila partikel mempunyai ukuran dalam submikro dan akan terlihat kenaikan kira-kira 10% dalam kelarutannya. Kenaikan ini disebabkan adanya energi bebas permukaan yang besar dihubungkan dengan partikel yang kecil.

11. Ukuran dan Bentuk Molekul

Sifat-sifat dapat melarutkan dari air sebagian besar disebabkan oleh ukuran yang kecil dari molekulnya. Zat cair dapat mempunyai polaritas, konstanta dielektrik dan ikatan hidrogen dapat menjadi pelarut yang kurang bagi senyawa ionik, disebabkan ukuran partikelnya lebih besar dan akan sukar bagi zat cair untuk menembus dan melarutkan kristal.

12. Struktur dalam Air

Struktur air merupakan anyaman molekul tiga dimensi dan struktur ikatan hidrogen menentukan sifat-sifat air dan interaksinya dengan zat terlarut. Strukturnya

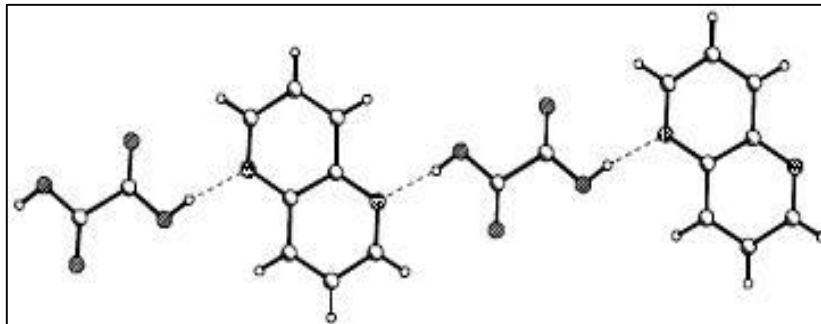
dapat dimodifikasi secara kualitatif dan kuantitatif oleh banyak faktor seperti suhu, permukaan dan zat terlarut.

D. Kokristal

Pada keadaan padat, baik interaksi fisika ataupun kimia antar berbagai bahan kimia dan obat dapat terjadi. Interaksi fisika dan kimia tersebut dapat mengubah sifat fisikokimia dari suatu bahan aktif farmasi dan dapat mengubah kelarutan, disolusi, ketersediaan hayati, bahkan aktivitas dan keamanannya. Berbagai penelitian tentang interaksi padatan antar berbagai komponen obat dengan berbagai tujuan telah dilaporkan, seperti memperbaiki sifat alir dan kompresibilitas, meningkatkan kelarutan, stabilitas, dan menambah wawasan ilmu pengetahuan dasar itu sendiri (Nugrahani, 2012: 99).

Sebuah zat padat dapat memiliki dua bentuk, antara lain amorf atau kristal. Dalam bentuk kristal, sediaan padat dapat menjadi polimorf, hidrat, solvat, atau kokristal (Jasud, 2013: 4682). Bentuk garam dari bahan aktif farmasi telah digunakan secara luas. Strategi ini mengandalkan ionisasi komponen obat, yang teknologinya tidak dapat digunakan secara potensial untuk senyawa yang sifatnya netral atau asam-basa lemah. Keuntungan yang didapatkan oleh polimorf metastabil pada kelarutan atau disolusi obat seringkali tidak berarti dan berhubungan dengan resiko perubahan fase selama siklus hidup obat (Jung dkk., 2010: 1560).

Kokristal didefinisikan sebagai komponen kristal yang terbentuk dari paling sedikit satu komponen molekular dan satu bahan yang padat di suhu ruangan (koformer) dan membentuk suatu supramolekular *synthon* dengan bahan sebuah bahan aktif farmasi molekular atau ionik (Sevukarajan dkk., 2011: 1288).



Gambar 3. Struktur dasar kokristal

(Pathak dkk., 2013: 415)

Perbedaan kokristal dan peningkat kelarutan lainnya:

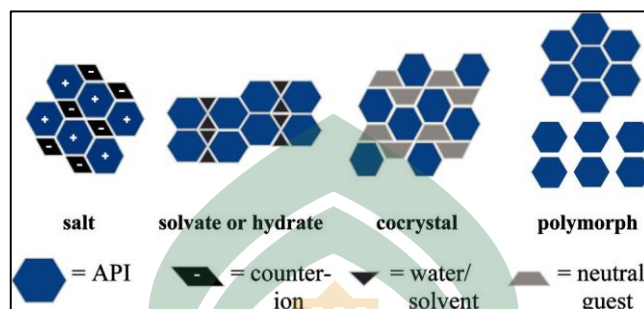
1. Kokristal dan Solvat

Perbedaan antara kokristal dan solvat terletak pada keadaan fisik komponennya. Jika komponen pertama adalah cairan dan yang lainnya adalah padatan maka disebut solvat, namun di samping itu, jika keduanya berbentuk padatan maka disebut kokristal. (Patole dan Deshpande, 2014: 3568).

2. Kokristal dan Garam

Pembentukan garam dan kokristalisasi semestinya tidak menimbulkan kebingungan. Kendati demikian, pembentukan garam dan kokristalisasi sama-sama digunakan untuk meningkatkan kelarutan, stabilitas, dan aspek-aspek lainnya terkait formulasi obat. Berikut ini perbedaan antara keduanya. Sementara pembentukan garam memerlukan muatan pada bahan aktif farmasi untuk membentuk garam, di sisi lain kokristal tidak membutuhkan kriteria tersebut. Sebab itu, kokristal menawarkan pilihan pada bahan aktif farmasi yang tidak memiliki sebuah muatan dan membutuhkan peningkatan kelarutan, stabilitas, dan lain sebagainya. Kokristalisasi menggunakan suatu koformer dan bahan aktif farmasi sementara pembentukan garam menggunakan tiga komponen, yaitu asam, basa, dan pelarut (Patole dan Deshpande, 2014: 3568).

Transfer proton bergantung pada nilai pKa. Ketika tidak ada transfer proton yang terjadi sebab keberadaan kristal yang bersifat netral, dapat dipertimbangkan pembuatan kokristal yang merupakan sistem dua komponen (Patole dan Deshpande, 2014: 3568).



Gambar 4. Cara umum dalam meningkatkan kelarutan bahan padat
(Schultheiss dan Newman, 2009: 2951)

Kokristal telah dipertimbangkan untuk mengubah bahan aktif farmasi dan koformer yang tepat. Koformer yang tepat adalah bahan yang termasuk dalam daftar GARS, seperti flavonoid dan nutraseutikal di antaranya kuersetin, pterostilbene, dan asam para-kumarat (Thakuria dkk., 2013: 2).

Kokristal terbentuk dari interaksi intermolekuler seperti interaksi *van der Waals*, tumpukan $\pi\cdots\pi$, dan ikatan hidrogen. Teknik kristal melibatkan modifikasi kristal dari suatu bahan padat dengan pengubahan interaksi intermolekuler yang mengatur pemecahan dan pembentukan ikatan nonkovalen, seperti ikatan hidrogen, interaksi *van der Waals*, tumpukan π , interaksi elektrostatik, dan ikatan halogen (Qiao dkk., 2011: 2). Ikatan hidrogen ialah interaksi dwikutub-dwikutub antara hidrogen yang melekat pada atom elektronegatif berukuran kecil (O, N, F) dan pasangan elektron bebas dari atom elektronegatif lainnya. Ikatan hidrogen antarmolekul bertanggung jawab atas fakta bahwa senyawa yang mengandung hidroksil umumnya memiliki titik didih yang tinggi melebihi prediksi yang didasarkan pada bobot molekulnya. Efek ini

semakin mengecil bila ikatan hidrogen intramolekul diperhitungkan (Harwood, 2009: 23).

Kelarutan kokristal bergantung pada konsentrasi komponen kokristal, kompleksasi larutan, dan ionisasi ketika satu atau lebih komponen terionisasi (Nanjwade dkk., 2011: 3).

E. *Koformer*

Ada beberapa pendekatan yang dapat digunakan untuk memprediksi pembentukan kokristal antara bahan aktif farmasi dan molekul pembentuk kokristal (koformer), seperti pendekatan kelarutan, alat parameter kelarutan Hansen, diagram fase biner menggunakan analisis termal, kalkulasi lansekap energi kisi komputasional, dan pendekatan supramolekular *synthon*. Supramolekular *synthon* adalah pendekatan yang sederhana untuk memprediksi pembentukan kokristal (Alatas dkk., 2013: 1).

Istilah supramolekular *synthon* acapkali digunakan dalam penelitian mengenai kokristal. Supramolekular *synthon* didefinisikan sebagai sebuah unit struktural dalam supramolekuler yang dibentuk dan/atau dirakit oleh operasi sintetik yang mungkin diketahui yang menyertakan interaksi intermolekular. Supramolekular *synthon* adalah penyusunan ruang pada interaksi intermolekular dan keseluruhan tujuan teknik kristal adalah untuk mengenal dan mendesain *synthon* yang cukup kuat agar terjadi pertukaran antara struktur jaringan (Qiao dkk., 2011: 2).

Tabel 2. Koformer yang pernah digunakan dalam pembuatan kokristal

Bahan Aktif	Koformer	Metode	Referensi
Indometasin	Sakarin	<i>Solvent evaporation</i>	Jung dkk., 2010
Didanosin	Asam Benzoat Asam Salisilat	<i>Slurrying</i>	Alatas dkk., 2013
Aceklofenac	Nikotinamid	<i>Neat grinding</i> <i>Solvent evaporation</i>	Sevukarajan dkk., 2011

Telmisartan	Asam Oksalat	<i>Solvent drop grinding</i>	Alatas dkk., 2015
Evafirenz	Asam Oksalat Asam Sitrat	<i>Solvent drop grinding</i> <i>Solvent evaporation</i>	Cadha dkk., 2011
Asam Flufenamat Asam Niflumat Asam Tolfenamat Asam Mefenamat Asam Meclofenamat	Nikotinamid	<i>Solution crystallization</i> <i>Liquid-assisted grinding</i> <i>Liquid-assisted sonication</i>	Fabian dkk., 2011
Piridin Dimetilamino Piridin	Asam Maleat Asam Fumarat Asam Phtalat Asam Isophtalat Asam Terephtalat	<i>Solvent evaporation</i>	Mohamed dkk., 2009
Fexofenadin	Asam Tartrat	<i>Solvent evaporation</i>	Mounika, 2015
Tadalafil	Asam Salisilat	<i>Solvent evaporation</i> <i>Neat grinding method</i> <i>Solvent drop grinding</i>	Vinesha dkk., 2013
Teofilin	Asam Glutarat	<i>Cooling crystallization</i>	Zhang dan Rasmuson, 2012
Teofilin	Acesulfam	<i>Solvent drop grinding</i>	Wang dkk., 2015
Teobromin	Asam Oksalat	<i>Neat grinding</i>	Fischer dkk., 2014
Ketokonazol	PABA Nikotinamid	<i>Solvent evaporation</i>	Shayanfar dan Jouyban, 2014
Karbamazepin	Asam Suksinat Asam Fumarat	<i>Solvent evaporation</i> <i>Slurry crystallization</i> <i>Cooling crystallization</i>	Rahim dkk., 2015
Itrakonazol	Asam Malat	<i>Gas Antisolvent crystallization</i>	Ober dkk., 2013
Piroxicam	Asam Gentisat	-	Horstman dkk., 2016

Piroxicam	2,5-Hydroxybutyric acid	<i>Slurry method</i>	Horstman dkk., 2015
Trimetoprim	Nikotinamid	<i>Solvent evaporation</i> <i>Hot melt extrusion</i>	Zaini dkk., 2011
Ritonavir	Nikotinamid Asam Adipat Asam Suksinat DL-Alanin	<i>Solvent drop grinding</i>	Shah dkk., 2014

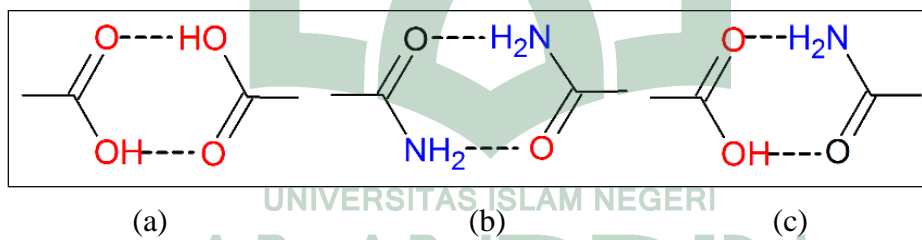
Supramolekul *synthon* dikategorikan menjadi (Alatas dkk., 2013: 1):

1. Supramolekular *homosynthon*

Interaksi dua senyawa yang identik dengan gugus fungsi yang sama, seperti interaksi antara asam karboksilat dan asam karboksilat atau amida dan amida.

2. Supramolekular *heterosynthon*

Interaksi senyawa berbeda yang memiliki gugus yang saling melengkapi, seperti interaksi antara asam karboksilat dan amida atau asam karboksilat dan piridin.



Keterangan:

- (a) *Homosynthon* asam-asam
- (b) *Homosynthon* amida-amida
- (c) *Heterosynthon* asam-amida

Gambar 5. Supramolekul yang umum antara gugus fungsi asam dan amida

(Chandramouli dkk., 2012: 94)

Contoh representatif dari koformer yang dapat diterima secara farmasi dan yang memiliki kemampuan untuk membentuk kokristal dengan bahan aktif farmasi

meliputi asam karboksilat, amida, karbohidrat, alkohol, dan asam amino (Qiao dkk., 2011: 2).

Gugus fungsi asam karboksilat telah dipelajari secara ekstensif pada penelitian kokristal sebab keberadaannya yang luas pada berbagai macam obat. Dengan adanya komponen donor-akseptor ikatan hidrogen pada senyawanya, pembentukan *homosynthon* asam karboksilat melalui ikatan hidrogen $C=O \cdots H-O$ secara umum dapat terjadi (Qiao dkk., 2011: 2).

F. Metode Pembentukan Kokristal

Kokristal dapat terbentuk dengan metode pelarutan dan metode *grinding*.

1. Metode Pelarutan

Dalam pengerjaannya, metode pelarutan kokristalisasi dapat dilakukan dengan dua cara: (1) menggunakan pelarut atau campuran pelarut di mana kokristal menjadi jenuh sehingga memiliki kelarutan yang sama, atau (2) menggunakan konsentrasi reaktan yang tidak sama untuk mencapai stabilitas kokristal dalam pelarut yang kejenuhannya tidak sama (Qiao dkk., 2011: 5).

a. Metode Penguapan

Metode ini adalah metode yang paling konvensional dalam kristalisasi. Pada teknik ini, semua bahan dicampur dengan pelarut dan kemudian keseluruhan pelarut diuapkan. Selama tahap penguapan, molekul dalam larutan diharapkan akan berikatan hidrogen. Tetapi pada metode ini, kelarutan bahan aktif farmasi dan koformer dalam pelarut yang digunakan memainkan peranan yang penting. Apabila kelarutan keduanya tidak sama, maka salah satu bahan yang memiliki kelarutan lebih rendah daripada yang lainnya akan mengendap. Molekul memiliki partisipasi yang besar

dalam interaksi antarmolekul untuk membentuk kokristal. Kerugian metode ini adalah memerlukan pelarut dalam jumlah yang besar (Kotak dkk., 2015: 1492).

b. Metode Pendinginan

Metode pelarutan yang lain dinamakan metode pendinginan, melibatkan variasi temperatur dalam sistem kristalisasi, yang baru-baru ini menarik perhatian sebab memiliki potensial untuk memproduksi kokristal dalam skala besar. Pertama, sejumlah besar reaktan dan pelarut dicampur dalam reaktor jenis *jacketed vessel*, dan kemudian sistem dipanaskan hingga mencapai suhu tinggi untuk memastikan semua zat benar-benar terlarut dan dilakukan pendinginan kembali. Kokristal akan mengendap ketika larutan menjadi jenuh mengikuti turunnya temperatur (Qiao dkk., 2011: 6).

2. Metode Grinding

Pada metode ini, bahan dicampur, ditekan, dan dihancurkan menggunakan lumpang dan alu. Teknik ini menyebabkan penurunan ukuran partikel tetapi dalam kokristalisasi, metode ini telah terbukti dapat digunakan untuk *solid state grinding* atau dengan *liquid state grinding* (Kotak dkk., 2015: 1492).

a. *Solvent drop grinding*

Teknik ini dilakukan dengan menggiling dua bahan dan menambahkan sejumlah kecil pelarut lalu digerus (Kotak dkk., 2015: 1493).

b. *Slurrying*

Kristalisasi *slurrying* adalah metode yang sederhana yang meliputi penambahan kristalisasi pelarut ke dalam bahan aktif farmasi bersama dengan pembentuknya. Pemilihan proses ini bergantung pada stabilitas fisik larutan kristalisasi kokristal dan pembentuk padatnya (Kotak dkk., 2015: 1493).

3. Metode *Hot Melt Extrusion*

Ekstrusi adalah metode yang berguna dalam sintesis kokristal, melibatkan pencampuran yang efisien dan dapat meningkatkan kontak permukaan. Kokristal dibentuk tanpa menggunakan pelarut. Pemilihan metode ini tergantung pada stabilitas termodinamika senyawa (Kotak dkk., 2015: 1494).

4. Metode Sonokristalisasi

Pengembangan metode sonokimia untuk pembuatan kokristal organi terbatas untuk penggunaan tertentu. Metode ini terutama dikembangkan untuk pembuatan nanokristal. Kokristal kafein-asam maleat dibuat dengan menggunakan *ultrasound*. Studi ini menjelaskan perbandingan antara metode *grinding* dan metode sonokimia pada pembuatan kokristal kafein dan teofilin sebagai bahan aktif farmasi dan asam tartrat sebagai koformer. Hasil menunjukkan bahwa kekonsistenan metode sonokristalisasi terbukti menjadi pendekatan yang signifikan (Kotak dkk., 2015: 1494).

5. Metode *High Throughput Crystallization*

Metode ini meliputi tiga langkah: merancang penelitian, melakukan protokol, dan menganalisis data. Metode ini memungkinkan untuk menganalisis data, menarik kesimpulan, menyimpannya untuk digunakan kembali jika di-perlukan. Keberadaan *high throughput screening* kini telah mulai dipertimbangkan oleh perusahaan farmasi, terutama dalam pengembangan sediaan obat padat (Patole dan Deshpande, 2014: 3570).

G. *Disolusi*

Disolusi adalah suatu proses zat solid memasuki pelarut untuk meng-hasilkan suatu larutan. Disolusi secara singkat didefinisikan sebagai suatu proses solid memasuki larutan (Siregar, 2013: 54).

Laju disolusi adalah jumlah zat aktif yang larut persatuan waktu di bawah kondisi yang dibakukan dari antar permukaan cairan/solid, suhu, dan komposisi pelarut (Siregar, 2013: 56).

Uji disolusi dilakukan untuk menentukan kesesuaian dengan persyaratan disolusi yang tertera dalam masing-masing monografi untuk sediaan yang digunakan secara oral (Dirjen POM, 2014: 1605).

Kecepatan suatu padatan melarut dalam suatu pelarut dinyatakan secara kuantitatif oleh Noyes dan Whitney pada tahun 1897, kemudian diuraikan oleh para peneliti lain. Persamaan tersebut ialah:

$$\frac{dM}{dt} = \frac{DS}{h} (C_s - C)$$

atau

$$\frac{dC}{dt} = \frac{DS}{Vh} (C_s - C)$$

M adalah massa zat terlarut yang terlarut selama waktu t ; dM/dt adalah kecepatan disolusi massa (massa/waktu); D adalah koefisien difusi zat terlarut dalam larutan; S adalah luas permukaan padatan yang terpajan; h adalah tebal lapisan difusi; C_s adalah kelarutan padatan (yakni, konsentrasi senyawa dalam larutan jenuh pada permukaan padatan dan pada temperatur percobaan); dan C adalah konsentrasi zat terlarut dalam larutan *bulk* pada waktu t . Kuantitas dC/dt adalah kecepatan disolusi dan V adalah volume larutan (Sinko, 2012: 427).

Banyak metode yang dilakukan untuk uji disolusi, antara lain:

1. Alat Tipe I (Tipe Keranjang)

Alat terdiri dari sebuah wadah tertutup yang terbuat dari kaca atau bahan transparan lain yang inert; sebuah motor, suatu bahan logam yang digerakkan oleh motor; dan keranjang berbentuk silinder. Wadah tercelup sebagian di dalam suatu

tangas air yang sesuai, berukuran sedemikian sehingga dapat mempertahankan suhu di dalam wadah pada $37 \pm 0,5$ °C selama pengujian berlangsung dan menjaga agar gerakan air dalam tangas air halus dan tetap. Bagian dari alat, termasuk lingkungan tempat alat diletakkan tidak boleh menimbulkan gerakan, guncangan atau gerakan akibat perputaran alat pengaduk. Wadah disolusi berbentuk silinder dengan dasar setengah bola dengan dimensi dan kapasitas sebagai berikut: untuk kapasitas nominal 1000 mL, tinggi 160 mm hingga 210 mm, diameter dalam 98 mm hingga 106 mm; untuk yang berkapasitas nominal 2000 mL, tinggi 280 mm hingga 300 mm, diameter dalam 98 mm hingga 106 mm (Dirjen POM, 2014: 1605-1606).

Komponen batang logam dan keranjang yang merupakan bagian dari pengaduk terbuat dari baja tahan karat tipe 316 atau bahan lain yang inert. Sediaan dimasukkan ke dalam keranjang yang kering pada tiap awal pengujian. Selama pengujian berlangsung, jarak antara bagian dasar dalam wadah dan keranjang adalah 25 ± 2 mm (Dirjen POM, 2014: 1606).

Metode basket berputar telah digunakan lebih dari 30 tahun dalam pengujian yang luas untuk semua jenis bentuk sediaan (Siregar, 2013: 85).

2. Alat Tipe 2 (Tipe Dayung)

Sama seperti alat 1, kecuali alat ini digunakan dayung yang terdiri dari daun dan batang sebagai pengaduk. Batang berada pada posisi sedemikian sehingga sumbunya tidak lebih dari 2 mm pada setiap titik dari sumbu vertikal wadah dan berputar dengan halus tanpa goyangan yang berarti. Daun melewati diameter batang sehingga dasar daun dan batang rata. Jarak 25 ± 2 mm antara daun dan bagian dasar dalam wadah dipertahankan selama pengujian berlangsung. Daun dan batang logam yang merupakan satu kesatuan dapat disalut dengan suatu penyalut inert yang sesuai. Sediaan dibiarkan tenggelam ke dasar wadah sebelum dayung mulai diputar.

Sepotong kecil bahan yang tidak bereaksi seperti gulungan kawat berbentuk spiral dapat digunakan untuk mencegah mengapungnya sediaan. Alat lain yang dapat mencegah mengapungnya sediaan dan telah divalidasi dapat digunakan (Dirjen POM, 2014: 1606).

Metode ini mensyaratkan presisi yang ekstrim dalam geometri dayung, labu, dan perlakuan variasi yang tidak dapat diterima dalam data disolusi berikutnya bahkan perubahan yang sangat kecil dalam penempatan (*orientasi*) dayung. Metode ini sangat baik untuk sistem otomatis (karena hal itu merupakan kelebihanannya) (Siregar, 2013: 86).

3. Alat Tipe 3 (Silinder Kaca Bolak-balik)

Alat terdiri dari satu rangkaian labu kaca beralas rata berbentuk silinder; rangkaian silinder kaca yang bergerak bolak-balik; penyambung inert dari baja tahan karat (tipe 316 atau yang setara) dari kasa polipropilen yang terbuat dari bahan yang sesuai, inert, dan tidak mengabsorpsi, dirancang untuk menyambungkan bagian atas dan alas silinder yang bergerak bolak-balik; dan sebuah motor serta sebuah kemudi untuk menggerakkan silinder bolak-balik secara vertikal dalam labu dan jika perlu, silinder dapat digeser secara horizontal dan diarahkan ke deretan labu yang lain. Labu tercelup sebagian di dalam suatu tangas air yang sesuai dengan ukuran sedemikian sehingga dapat mempertahankan suhu di dalam wadah pada $37^{\circ}\pm 0,5^{\circ}\text{C}$ selama pengujian berlangsung (Dirjen POM. 2014: 1607).

4. Alat Tipe 4 (Sel yang Dapat Dialiri)

Alat terdiri dari sebuah wadah dan sebuah pompa untuk media disolusi; sebuah sel yang dapat dialiri; sebuah tangas air yang dapat mempertahankan suhu media disolusi pada $37^{\circ}\pm 0,5^{\circ}\text{C}$. Ukuran sel dinyatakan dalam masing-masing monografi (Dirjen POM. 2014: 1607).

Pompa mendorong media disolusi ke alas melalui pompa sel. Pompa memiliki kapasitas aliran antara 20 mL per jam dan 960 mL per jam, dengan laju alir baku 4 mL, 8 mL, dan 16 mL per menit. Alat memberikan aliran konstan ($\pm 5\%$ dari laju alir); profil aliran adalah sinusoidal dengan 120 ± 10 pulsa/denyut per menit. Pompa tanpa denyut juga dapat digunakan. Bagaimanapun juga, uji disolusi menggunakan sel yang dapat dialiri harus memperhatikan laju aliran dan denyut (Dirjen POM. 2014: 1607).

H. Karakterisasi Kokristal

Karakterisasi kokristal merupakan salah satu tahap yang penting dan menggunakan metode yang berbeda, mulai dari penentuan titik leleh yang sederhana hingga metode kristalografi sinar-X. Metode lain seperti studi morfologi kristal secara mikroskopik, mengamati perubahan bentuk kristal dengan temperatur, dan lingkungan kimia kristal menggunakan spektroskopi vibrasi dan spektroskopi NMR (Kotak dkk., 2015: 1496).

1. Kelarutan

Kokristalisasi adalah salah satu teknik yang digunakan untuk meningkatkan kelarutan suatu bahan obat. Jadi, kokristal biasanya meningkatkan kelarutan yang mustahil terjadi pada molekul tunggal (Kotak dkk., 2015: 1497).

2. Panjang gelombang maksimum

Larutan kokristal dipindai di sinar UV untuk mengukur panjang gelombang bahan aktif farmasi. Jika koformer juga merupakan bahan aktif obat, maka hasil *scanning* akan menampilkan dua panjang gelombang maksimum bahan aktif farmasi (Kotak dkk., 2015: 1497).

3. Metode kristalografi

Metode kristalografi melibatkan difraksi sinar-X kristal tunggal serta difraksi serbuk sinar-X. Difraksi sinar-X kristal tunggal dapat memberikan posisi atom yang tidak ambigu dan informasi struktural yang lengkap, tetapi kristal tunggal yang cocok untuk ini sulit didapatkan. Dalam kasus tersebut, studi difraksi serbuk sinar-X menggunakan sampel mikrokristal menjadi kunci utama. Dalam perlakuannya, bubuk difraktogram digunakan untuk memastikan kepadatan dan kemurnian obat sintetik. Suatu serbuk difraktometer sinar-X bekerja dengan prinsip mempertahankan panjang gelombang agar tetap konstan dan berbagai macam sudut datang (Kotak dkk., 2015: 1497).

PXRD (*Powder X-Ray Diffraction*) adalah salah satu teknik yang paling sering digunakan dalam karakterisasi kristalin dan semikristalin bahan padat. PXRD terutama digunakan dalam karakterisasi struktur kristalografi polikristalin atau serbuk sampel padat; fase kristalin yang berbeda menunjukkan pola PXRD yang berbeda pula. Metode ini memberikan teknik yang tidak tergantikan untuk mengidentifikasi dan mengkarakterisasi bentuk padat yang berbeda dari obat (polimorf, hidrat, solvat, dan kokristal) (Padrela, 2012: 924).

4. *Differential Scanning Calorimetry* (DSC)

Differential scanning calorimetry (DSC) merupakan teknik eksperimental untuk mengukur serapan energi panas yang terjadi dalam sampel selama kenaikan (atau penurunan) suhu yang terkendali. Pada tingkat paling sederhana dapat digunakan untuk menentukan suhu transisi termal (peleburan) pada sampel dalam larutan, padatan, atau fase campuran (misalnya suspensi) (Cooper, 2000: 1).

DSC mempelajari perubahan aliran panas antara sampel dan blanko. Panci yang digunakan dalam DSC adalah aluminium dan hanya menggunakan beberapa mg

sampel. Data tersebut diletakkan di sebidang suhu (*x-axis*) terhadap aliran panas (*W/g*) (*y-axis*). Plot muncul sebagai garis kontinu dengan puncak yang sesuai dengan proses endotermik dan proses eksotermik yang terjadi di arah yang berlawanan. DSC dapat digunakan untuk mendapatkan informasi tentang titik leleh senyawa setiap kali kaca transisi mencair, pemanasan fusi dan level kristalinitas (Kotak dkk., 2015: 1497).

5. Analisis Mikroskopik

Instrumen yang digunakan untuk karakterisasi mikroskopik dari kokristal adalah *Scanning Elektron Microscopy* (SEM). SEM adalah salah satu instrumen yang paling cakap/handal yang dapat digunakan untuk pengujian dan analisis morfologi struktur mikro dan karakterisasi komposisi kimia. Pembentukan gambar pada SEM tergantung pada penerimaan signal dari berkas elektron dan interaksi spesimen.

Interaksi tersebut dapat dibagi menjadi dua, yaitu interaksi elastis dan interaksi inelastis. Penghamburan elastis dihasilkan dari pembelokan elektron yang masuk oleh spesimen inti atom atau oleh elektron kulit terluar dari energi yang sama. Sedangkan penghamburan inelastis terjadi melalui berbagai interaksi antara elektron yang masuk, elektron dan atom dari sampel, dan menghasilkan berkas elektron primer yang mentransfer energi besar untuk atom tersebut (Zhou dkk., 2009).

6. Analisis Gugus Fungsi

Spektroskopi infra merah merupakan teknik analisis yang sangat populer untuk analisis berbagai jenis sampel, baik sampel produk farmasetik, makanan, cairan biologis, maupun sampel lingkungan (Gandjar dan Rohman, 2013: 155). Absorpsi spektra infra merah sesuai karena perubahan energi getaran (vibrasi) disertai dengan perubahan energi rotasi. Lebih lanjut, interval spektrum elektro-magnetik infra merah memanjang dari 0,8 sampai 200 μm (Kar, 2005: 314).

Ada dua daerah utama pada spektrum infra merah, yaitu (Kar, 2005: 315):

- a. Daerah gugus fungsi: memiliki panjang gelombang 2,5 – 8,0 μm dan bilangan gelombang 4000-1300 cm^{-1}
- b. Daerah sidik jari: berada pada bilangan gelombang 1300-400 cm^{-1}

Spektrofotometer FTIR didasarkan pada ide adanya interferensi radiasi antara dua berkas sinar untuk menghasilkan suatu interferogram. Interferogram merupakan sinyal yang dihasilkan sebagai fungsi perubahan *pathlength* antara dua berkas sinar. Dua domain (jarak dan frekuensi) dapat ditukarbalikkan dengan metode matematik yang disebut dengan transformasi *Fourier* (Gandjar dan Rohman, 2013: 180).

I. Tinjauan Islam Tentang Perkembangan Ilmu Pengetahuan

Kehidupan manusia begitu kompleks akan terasa mudah dan ringan bila umat manusia berpegang teguh pada ajaran agama Islam. Peradaban Islam dikenal sebagai perintis dalam bidang farmasi. Para ilmuwan Muslim pada kejayaan Islam sudah berhasil menguasai riset ilmiah mengenai komposisi, dosis, penggunaan, dan efek dari obat-obat sederhana dan campuran. Selain menguasai bidang farmasi, masyarakat muslimpun tercatat sebagai peradaban pertama yang memiliki apotek atau toko obat (Masood, 2009: 25).

Manusia diperintahkan untuk selalu berusaha dan bekerja keras. Usaha dan kerja keras yang dilakukan harus dilandasi dengan iman dan takwa. Salah satu bentuk kerja keras yang diperintahkan kepada manusia adalah pengembangan ilmu pengetahuan dan teknologi, sebagaimana Firman Allah dalam QS. Yūnus/10: 101,

قُلْ أَنْظَرُوا مَاذَا فِي السَّمَوَاتِ وَالْأَرْضِ وَمَا تُغْنِي الْآيَاتُ وَالنُّذُرُ عَنْ قَوْمٍ لَا يُؤْمِنُونَ ۝

Terjemahnya:

Katakanlah “Perhatikanlah apa yang ada di langit dan di bumi. Tidaklah bermanfaat tanda-tanda kebesaran Allah dan rasul-rasul yang memberi

peringatan bagi orang-orang yang tidak beriman. ” (Kementerian Agama, 2014: 220)

Allah tidak akan memaksa, engkau tidak perlu memaksa mereka agar beriman, tetapi *katakanlah* pada mereka, “*Perhatikanlah* dengan mata kepala dan hati kamu masing-masing *apa*, yakni makhluk dan atau sistem kerja, *yang ada di langit dan di bumi*. Sungguh banyak yang dapat kamu perhatikan, satu di antaranya saja – bila kamu menggunakan akalmu yang dianugerahkan Allah swt. – sudah cukup untuk mengantarkan kamu semua beriman dan menyadari bahwa Allah Mahakuasa, Dia Maha Esa, dan Dia membimbing manusia antara lain melalui Nabi guna mengantarkan mereka ke jalan bahagia. Jika mereka ingin beriman, inilah salah satu caranya – bukan dengan memaksa – karena *tidaklah bermanfaat ayat-ayat*, yakni bukti-bukti dan tanda kekuasaan Allah, betapapun jelas dan banyaknya *dan* tidak juga kehadiran para rasul menyampaikan *peringatan-peringatan bagi orang-orang yang tidak mau beriman* (Shihab, 2009: 515).

Kata (مَا) *mâ* pada firman-Nya: (وَمَا تُغْنِي الْآيَاتُ) *wa mâ tughnî al-âyât* di samping dapat berarti *tidak* – sehingga penggalan ayat di atas diterjemahkan *tidaklah bermanfaat ayat-ayat* – juga dapat berfungsi sebagai pertanyaan sehingga maknanya: “*Apakah bermanfaat ayat-ayat?*” Seakan-akan Allah menyatakan: “Kami telah memerintahkan kepadamu agar menganjurkan manusia memerhatikan alam raya, tetapi apakah ada manfaatnya ayat-ayat dan peringatan itu padahal hati dan pikiran mereka enggan beriman?” Pertanyaan ini di sini dalam arti menafikan, yakni itu sama sekali tidak akan membantu dan bermanfaat! (Shihab, 2009: 515).

Allah memberi pengarahan kepada hamba-hamba-Nya untuk berfikir tentang nikmat-nikmat-Nya dan dalam apa yang Allah ciptakan di langit dan di bumi dari ayat-ayat yang agung untuk orang-orang yang mempunyai akal. Yang di langit berupa bintang-bintang bersinar, dan yang tetap dan yang bergerak, matahari, bulan, malam

dan siang, serta pergantian keduanya dan memasukkan yang satu ke dalam yang lain, hingga yang ini panjang dan yang ini pendek, kemudian memendekkan yang ini dan memanjangkan yang itu, meninggikan langit, membuatnya luas, indah, dan penuh hiasan (Al-Sheikh, 2003: 314).

Kita sebagai orang-orang yang beriman diperintahkan untuk mengembangkan potensi alam yang telah diciptakan oleh Allah swt agar bisa bermanfaat untuk umat manusia, sebab kita diciptakan dengan bentuk yang sempurna, memiliki akal yang dapat dipergunakan sebaik-baiknya. Dengan adanya akal tersebut, manusia dianjurkan untuk meningkatkan ilmu pengetahuan, teknologi, dan kesehatan, misalnya dalam pengobatan penyakit *arthritis*. Penyakit *arthritis* adalah salah satu penyakit yang seringkali menyerang manusia, terutama pada manula. Untuk mengatasi hal tersebut dapat digunakan obat-obat turunan oxicam, misalnya piroxicam. Piroxicam merupakan obat yang poten untuk mengobati penyakit tersebut, namun salah satu masalah yang muncul ketika menggunakan piroxicam adalah kelarutannya dalam media lambung buruk sehingga ketersediaan hayatinya menjadi rendah. Untuk mengatasi hal tersebut dilakukan teknik kokristalisasi dengan menggunakan asam tartrat sebagai koformer. Penemuan teknik ini merupakan salah satu anugerah akal yang diberikan oleh Allah kepada umat manusia sehingga masalah kelarutan pada obat dapat diatasi.

Dari ayat di atas, kita diperintahkan untuk senantiasa bekerja keras, menuntut ilmu sesuai bidangnya masing-masing sehingga dapat bermanfaat di kemudian hari serta mengembangkan ilmu pengetahuan berdasarkan etos kerja, sebagaimana sabda Nabi Muhammad saw. dalam sebuah hadis tentang pengobatan:

مَا أُنْزِلَ اللَّهُ دَاءً إِلَّا أُنْزِلَ لَهُ شِفَاءٌ

Artinya:

Tidaklah Allah menurunkan suatu penyakit melainkan Allah menurunkan obatnya pula (Ar-Rumaikhon, 2008: 31).

Ungkapan “setiap penyakit pasti ada obatnya”, artinya bisa bersifat umum, sehingga termasuk di dalamnya penyakit-penyakit mematikan dan berbagai penyakit yang tidak bisa disembuhkan oleh para dokter. Allah sendiri telah menjadikan untuk penyakit tersebut obat-obatan yang dapat menyembuhkannya. Akan tetapi ilmu tersebut tidak ditampakkan Allah untuk menggapainya. Karena ilmu pengetahuan yang dimiliki oleh manusia hanyalah sebatas yang diajarkan oleh Allah swt. Oleh sebab itu, kesembuhan terhadap penyakit dikaitkan oleh Rasulullah dengan proses kesesuaian obat dengan penyakit yang diobati. Karena setiap ciptaan Allah swt. Itu pasti ada penawarnya (Ar-Rumaikhon, 2008: 31-32).

Hadis di atas menjelaskan bahwa manusia hanya mampu berikhtiar atau berusaha, berdo'a, dan bertawakkal kepada Allah swt. Dalam berusaha untuk mencapai apa yang diinginkan, sebaiknya kita berusaha dan ikhtiar sebaik mungkin, namun tetap menyerahkan segala hasil yang kita lakukan kepada Allah swt. Ketika kita terkena musibah penyakit, kita manusia hanya sebatas ikhtiar sebab obat-obatan yang digunakan hanya sebagai perantara dan kesembuhan yang kita harapkan adalah atas izin Allah swt, sebab setiap penyakit mengandung hikmah tersendiri di dalamnya. Ketika sakit, kita menyadari nikmatnya sehat. Untuk itu, kita harus selalu ber-*husnuzhan* kepada apa yang Allah telah tetapkan pada hamba-hamba-Nya, agar kita termasuk orang-orang yang bersyukur.

Ada pendapat dari sebagian praktisi '*ath-thibbun Nabawi*' yang beranggapan bahwa obat-obatan kimiawi adalah musuh utama dari Kedokteran Nabi, sementara obat-obatan tradisional adalah teman terdekat. Pandangan itu sangat keliru. Setidaknya, bila ditinjau dari dua sisi (Basyier, 2011: 77-80):

Pertama, obat kimiawi adalah obat yang dibuat melalui proses pencampuran dua atau lebih bahan yang mengandung unsur kimia berbeda-beda, untuk menghasilkan sebuah produk obat yang memiliki khasiat tertentu yang tidak akan diperoleh dari masing-masing bahan tersebut, bila dikonsumsi secara tunggal. Seluruh jamu yang dianggap sebagai herbal, pada hakikatnya adalah hasil produk kimiawi. Sehingga ungkapan, ‘Jauhi obat-obatan kimiawi,’ sesungguhnya tidaklah dapat dipahami. Pada obat-obat ini, bukan proses kimiawinya yang dilarang, melainkan unsur-unsur haram –atau zat-zat berbahaya- yang tercampur dalam obat-obatan tersebut harus dapat dihindari.

Kedua, tidak selamanya obat-obatan kimiawi yang hanya memberi efek menghilangkan rasa sakit itu dihindari, bila mengacu pada konsep kedokteran Nabi. Sehingga, wajar-wajar saja bila seseorang mengonsumsi obat-obatan yang mengandung analgesik untuk sekedar meredakan rasa sakit. Berdasarkan hal tersebut, penggunaan obat-obatan khas kalangan medis modern tidaklah mutlak dilarang dalam konsep *ath-thibbun Nabawi*, seperti yang diyakini sebagian kalangan.

BAB III

METODOLOGI PENELITIAN

A. Jenis dan Lokasi Penelitian

Jenis penelitian ini adalah penelitian kuantitatif. Lokasi penelitian bertempat di Laboratorium Farmaseutika dan Kimia Analisis Jurusan Farmasi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Islam Negeri Alauddin Makassar, Laboratorium Riset Jurusan Kimia Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Alauddin Makassar, serta Laboratorium Mikrostruktur Jurusan Fisika Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Negeri Makassar.

B. Pendekatan Penelitian

Pendekatan penelitian yang digunakan adalah pendekatan eksperimental. Penelitian dengan pendekatan eksperimental adalah suatu penelitian yang berusaha mencari pengaruh variabel tertentu terhadap variabel yang lain dalam kondisi yang terkontrol secara ketat.

C. Instrumen Penelitian

1. Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian ini antara lain alat-alat gelas (Pyrex[®]), apparatus disolusi (Sotax[®]), cawan porselin, instrumentasi *Differential Scanning Calorimetry*/DSC (Perkin Elmer DSC 4000[®]), instrumentasi *Scanning Electron Microscopy*/SEM (Bruker[®]), instrumentasi *X-Ray Diffractometry* (Rikagu Miniflex II[®]), kuvet kuarsa (Spectra[®]), *magnetic stirrer* (Theprmo Scientific[®]), pipet mikro, pipet volum (Pyrex[®]), spektrofotometer *Fourier Transform Infrared*/FT-IR (Thermo Scientific[®]), spektrofotometer *Ultraviolet-Visible*/UV-Vis (Varian[®]), *stamper* dan *mortar*, dan timbangan analitik (Sartorius[®]).

2. Bahan

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini antara lain air suling, asam klorida p.a (*pro analyze*) (Merck®), asam tartrat (Vinicas®), kertas saring *Whattman*, metanol p.a (Merck®), natrium klorida, dan piroxicam (Nangthong Jinghua Pharmaceutical Co. LTD®).

D. Cara Kerja

1. Pembuatan Kokristal

Kokristal dibuat menggunakan metode *solvent drop grinding*. *Solvent drop grinding* dilakukan dengan mengkombinasikan rasio equimolar piroxicam dengan asam tartrat. Perbandingan molar yang digunakan antara lain 1:1, 1:2, 2:1 dan piroxicam tanpa asam tartrat (1:0). Piroxicam dan asam tartrat dimasukkan ke dalam *mortar* kemudian digerus selama 10 menit dan ditambahkan metanol sedikit demi sedikit. Setelah digerus, serbuk disimpan pada suhu kamar (Alatas dkk., 2013: 2 dan Shayanfar dan Jouyban, 2014: 3). Perbandingan jumlah piroxicam dan asam tartrat dapat dilihat pada tabel 3.

Tabel 3. Perbandingan jumlah piroxicam dan asam tartrat

Bahan	(1:1)	(1:2)	(2:1)	(1:0)
Piroxicam (mg)	662,6 (2 mmol)	662,6 (2 mmol)	1325,2 (4 mmol)	662,6 (2 mmol)
Asam tartrat (mg)	300,18 (2 mmol)	600,32 (4 mmol)	300,18 (2 mmol)	-

2. Uji Disolusi

a. Pembuatan Media Disolusi

Media disolusi yang digunakan adalah asam klorida pH 1,2 sebagai simulasi cairan asam lambung. Dibuat dengan cara melarutkan 2,0 gram NaCl dalam 7,0 mL

HCl pekat dan dicukupkan volume dengan air suling hingga 1000 mL (Anwar, 2013: 19).

b. Pembuatan Larutan Stok

Dibuat larutan stok piroxicam 100 bpj dengan cara yaitu ditimbang sebanyak 10 mg piroxicam, dimasukkan ke dalam labu takar 100 ml, kemudian dilarutkan dengan media disolusi hingga garis tanda dan dihomogenkan.

c. Penentuan λ Maksimum.

Diukur serapan larutan baku piroxicam 9 bpj pada spektrofotometri UV-Vis dengan *range* panjang gelombang 200-800 nm hingga diperoleh panjang gelombang pada absorbansi maksimum.

d. Pembuatan Kurva Baku

Dibuat seri pengenceran larutan piroxicam dalam media disolusi dengan konsentrasi 3, 5, 7, 9, dan 11 bpj, dengan mengencerkan larutan stok baku piroxicam kemudian masing-masing diukur serapannya pada panjang gelombang maksimum. Sebagai uji blanko digunakan media disolusi, selanjutnya dibuat kurva kalibrasi antara serapan dengan konsentrasi.

e. Pelaksanaan Uji Disolusi

Dilakukan uji disolusi dengan metode keranjang terhadap piroxicam dan kokristal dengan cara sebagai berikut: ditimbang 20 mg piroxicam ke dalam keranjang disolusi lalu dicelupkan ke dalam labu disolusi yang berisi media disolusi 900 mL dengan suhu $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$. Selanjutnya, keranjang diputar dengan kecepatan 50 rpm. Diambil larutan contoh pada menit 15, 30, 45, 60, dan 75 masing-masing sebanyak 10 mL, dilakukan triplo tiap waktu kemudian diukur serapan di spektrofotometer UV-Vis. Setiap pengambilan larutan, segera ditambahkan media disolusi ke dalam labu

disolusi dengan volume yang sama. Dilakukan perlakuan yang sama terhadap kokristal dengan berat setara 20 mg piroxicam.

3. Karakterisasi Kokristal

a. Analisis Mikroskopik

Analisis ini dilakukan terhadap piroxicam, asam tartrat, dan kokristal menggunakan alat *Scanning Electron Microscopy* (SEM). Sejumlah sampel diletakkan pada sampel holder aluminium dan dilapisi dengan emas palladium (Au) dengan ketebalan 10 nm menggunakan vakum. Sampel diamati pada berbagai perbesaran alat SEM, diatur voltase pada 10, 15, dan 20 kV, arus pada 0.4 mA dengan menggunakan Det.BSE dan SE.

b. Uji Termal

Uji termal dilakukan terhadap piroxicam, asam tartrat, dan kokristal menggunakan alat *Differential Scanning Calorimetry* (DSC). Sebanyak 20 mg sampel dimasukkan ke dalam *cruble* 10 μ L per menit. Sebagai *pure* gas digunakan gas nitrogen dengan kecepatan alir 20 ml/menit. Pemanasan pada suhu 30-400 °C dengan kecepatan pemanasan 20 °C per menit.

c. Uji Difraksi Sinar-X

Uji difraksi sinar-X dilakukan terhadap piroxicam, asam tartrat, dan kokristal menggunakan alat *X-Ray Diffraction* (XRD). Direkam menggunakan difraktometer sinar-X radiasi dengan Cu sebagai bahan noda dan monokromator grafit, dioperasikan pada tegangan 30 kV, arus 15 mA. *Scanning* dilakukan pada range 10-70° dengan kecepatan 4° per menit.

d. Analisis Gugus Fungsi

Analisis ini dilakukan terhadap piroxicam, asam tartrat, dan kokristal menggunakan alat *Fourier Transform Infra-Red* (FTIR). Spektrum inframerah direkam

menggunakan pellet 1:20 dari sampel dan KBr, menggunakan metode difusi reflektansi KBr (konsentrasi sampel 2 mg dalam 20 mg KBr). Spektrum serapan direkam pada bilangan gelombang 4500-350 cm^{-1} .



BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

A. Hasil Penelitian

1. Pembuatan Kokristal

Tabel 4. Perbandingan jumlah piroxicam dan asam tartrat

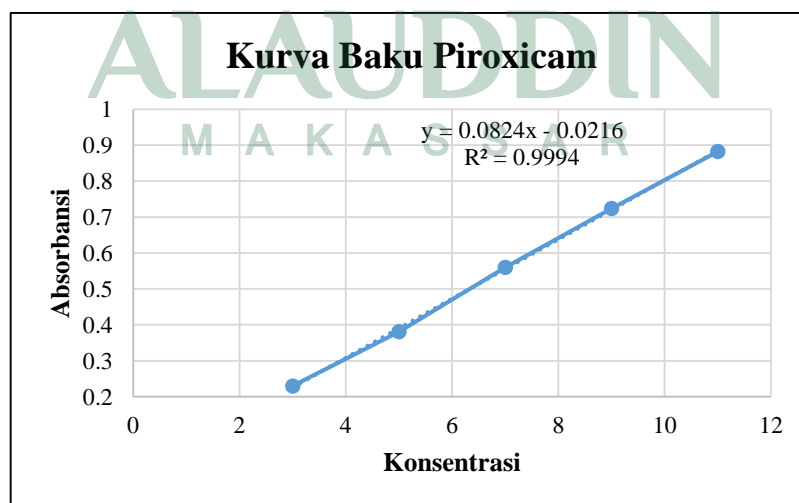
Bahan	(1:1)	(1:2)	(2:1)	(1:0)
Piroxicam (mg)	662,6 (2 mmol)	662,6 (2 mmol)	1325,2 (4 mmol)	662,6 (2 mmol)
Asam tartrat (mg)	300,18 (2 mmol)	600,32 (4 mmol)	300,18 (2 mmol)	-

2. Uji Disolusi

a. Pembuatan Kurva Baku

Tabel 5. Nilai absorbansi Piroxicam

No	λ Maksimum	Konsentrasi (bpj)	Absorbansi
1	335 nm	3	0,2297
2		5	0,3806
3		7	0,5594
4		9	0,7237
5		11	0,8820



Gambar 6. Kurva baku piroxicam

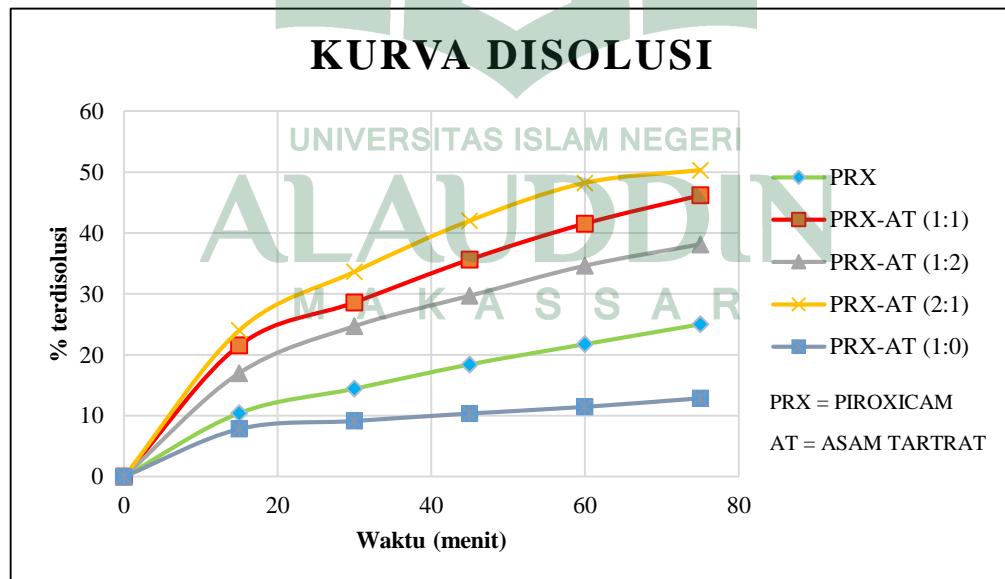
b. Hasil Uji Disolusi

Tabel 6. Persen terdisolusi piroxicam

Perbandingan PRX:AT	% Terdisolusi Piroxicam (%)				
	Menit 15	Menit 30	Menit 45	Menit 60	Menit 75
Piroxicam	10,431	14,435	18,415	21,737	24,993
1:1	21,549	28,598	35,642	41,541	46,17
1:2	17	24,692	29,672	34,608	38,116
2:1	24,005	33,622	41,987	48,188	50,29
1:0	7,826	9,142	10,367	11,463	12,871

Tabel 7. Kadar piroxicam terlarut

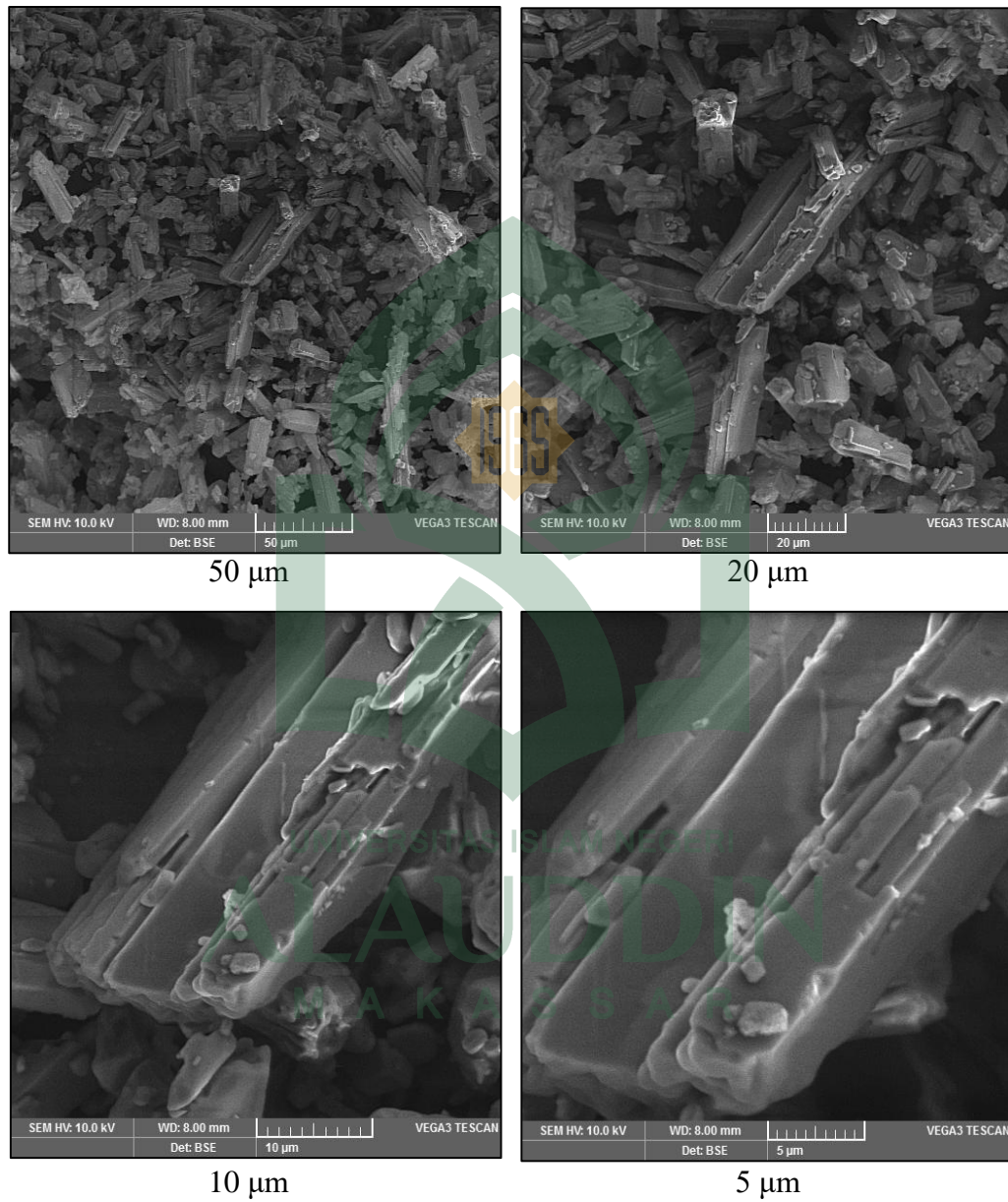
Perbandingan PRX:AT	Kadar Piroxicam terlarut (mg)				
	Menit 15	Menit 30	Menit 45	Menit 60	Menit 75
Piroxicam	2,0862	2,887	3,683	4,3474	4,9986
1:1	4,3099	5,7197	7,1284	8,3083	9,2341
1:2	3,4001	4,9385	5,9344	6,9217	7,3991
2:1	5,4437	6,4533	8,3974	9,1603	10,1038
1:0	1,5652	1,8283	2,0734	2,2926	2,5741



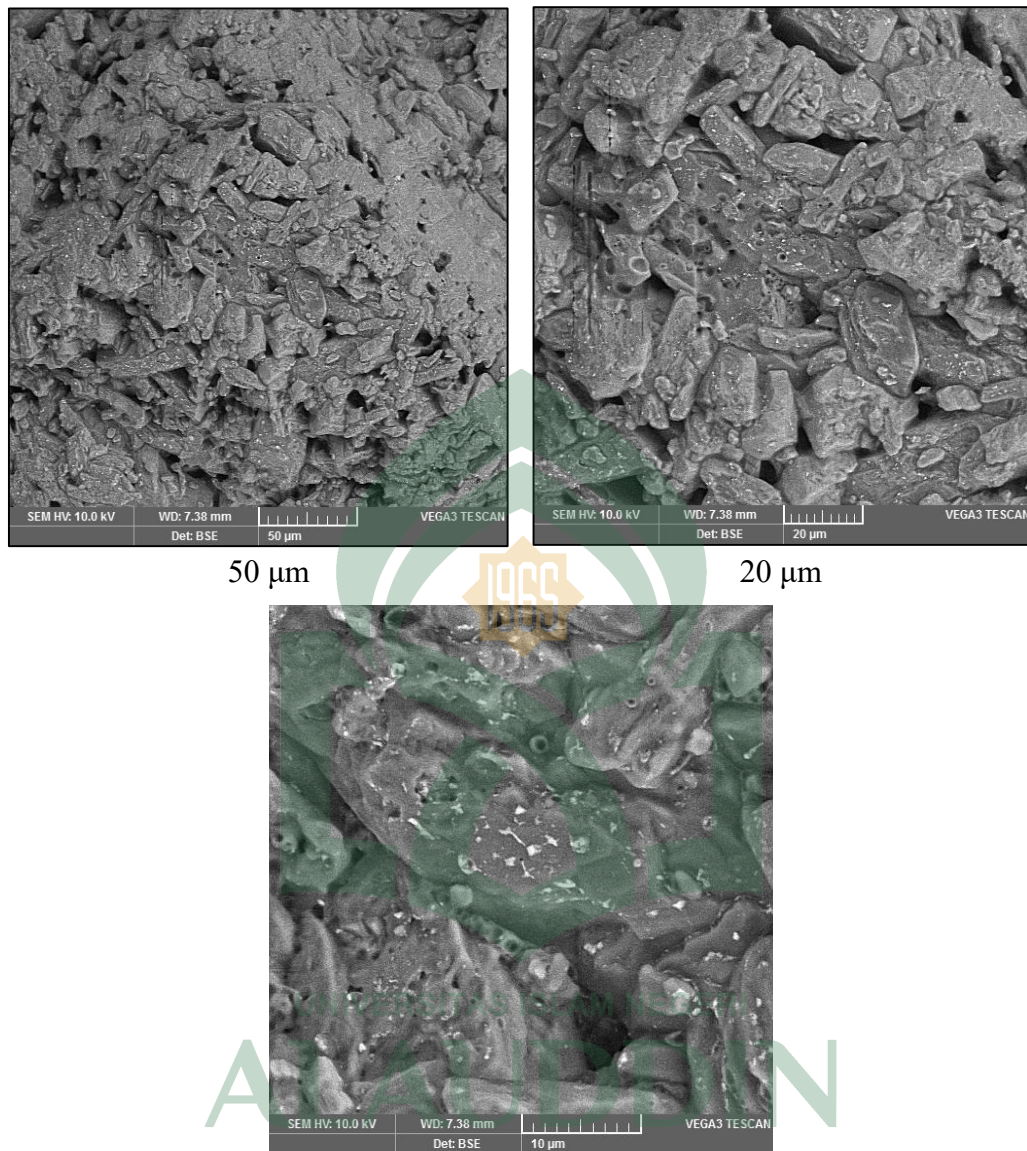
Gambar 7. Kurva plot disolusi kokristal piroxicam-asam tartrat

3. Karakterisasi

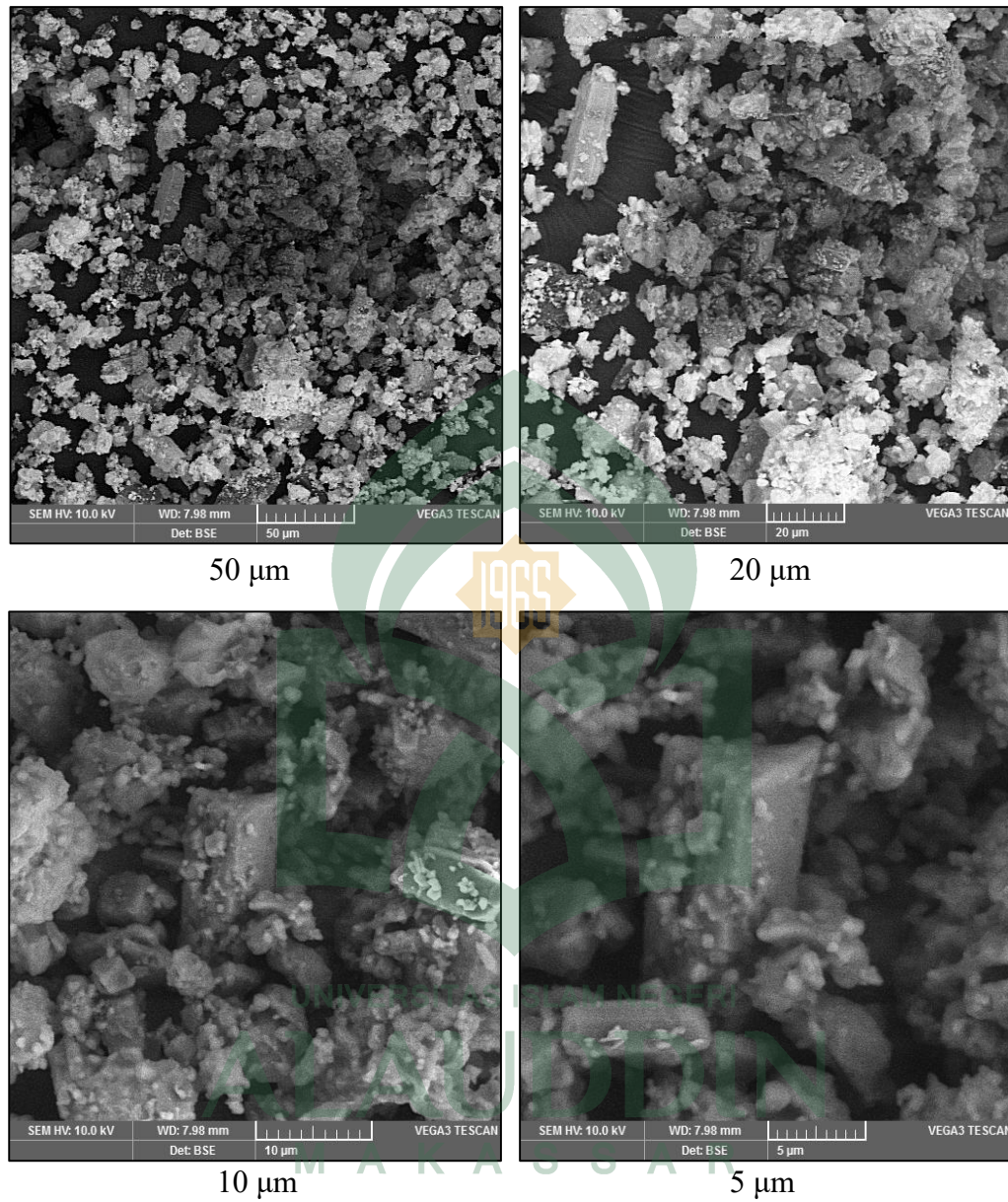
a. Analisis Mikroskopik dengan SEM



Gambar 8. Morfologi piroxicam standar

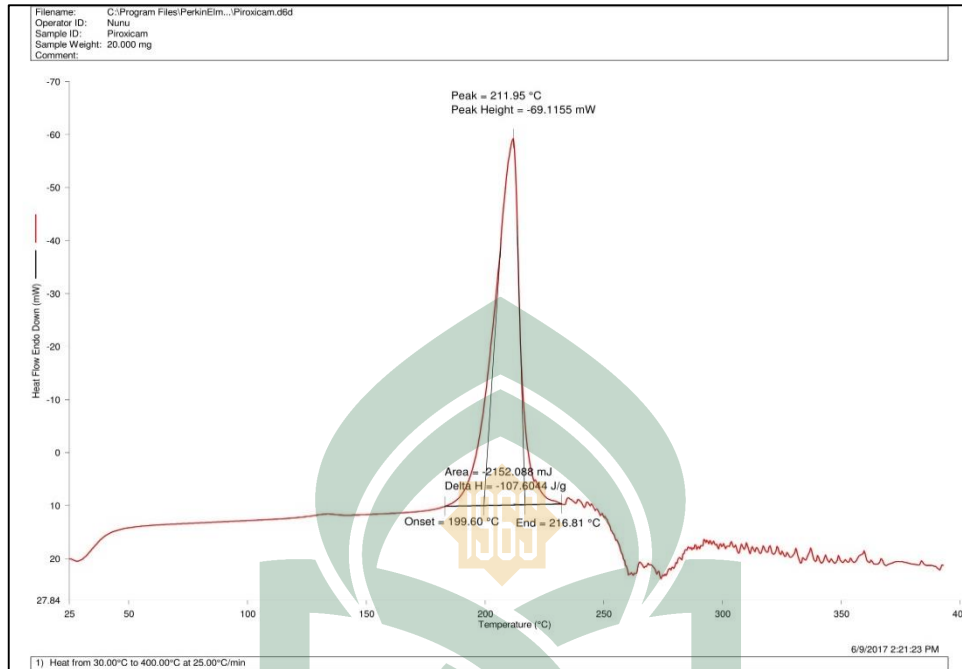


Gambar 9. Morfologi asam tartrat

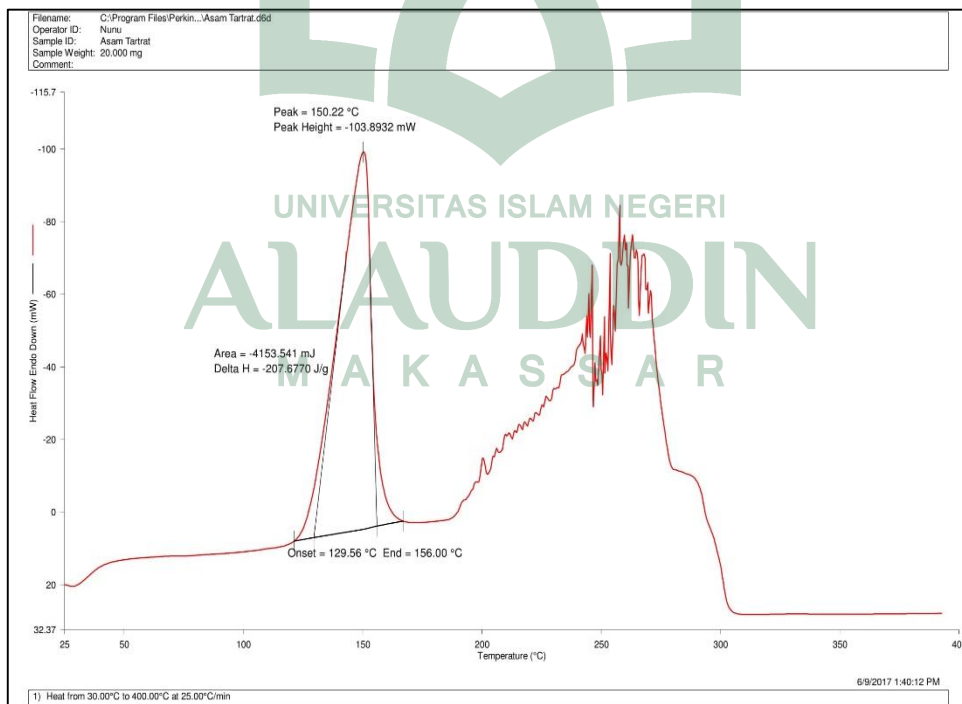


Gambar 10. Morfologi kokristal 2:1

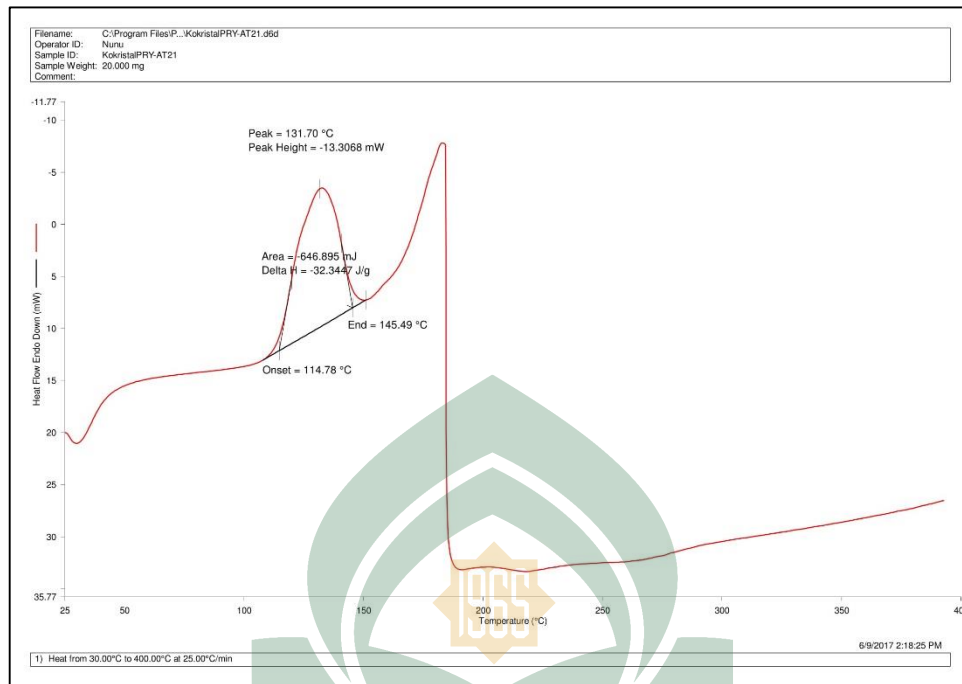
b. Analisis Termal dengan DSC



Gambar 11. Termogram piroxicam standar

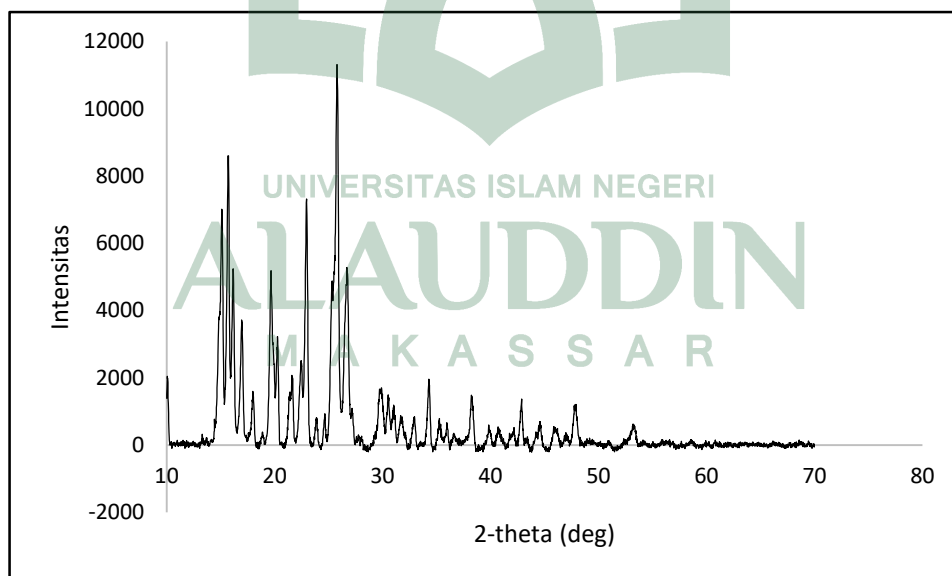


Gambar 12. Termogram asam tartrat

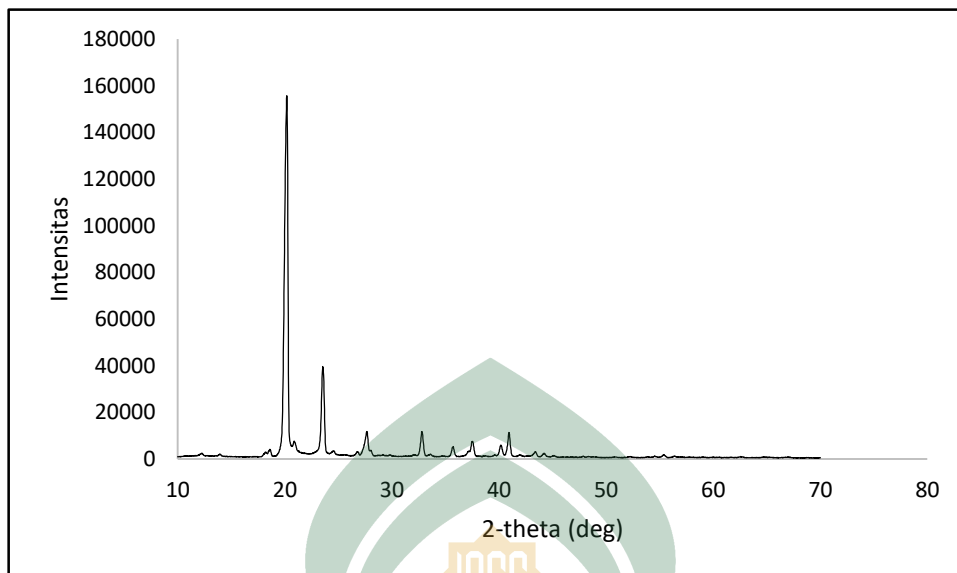


Gambar 13. Termogram kokristal 2:1

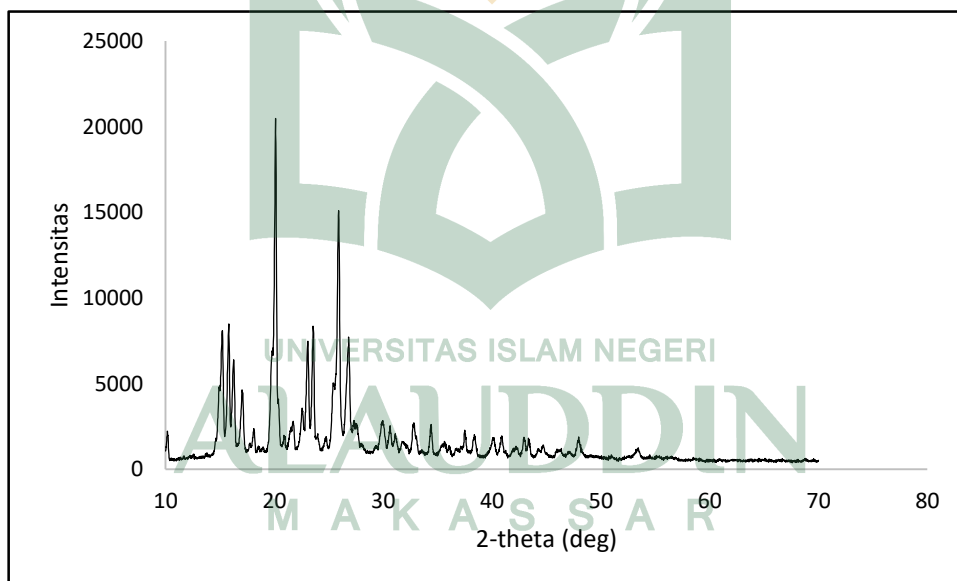
c. Analisis dengan XRD



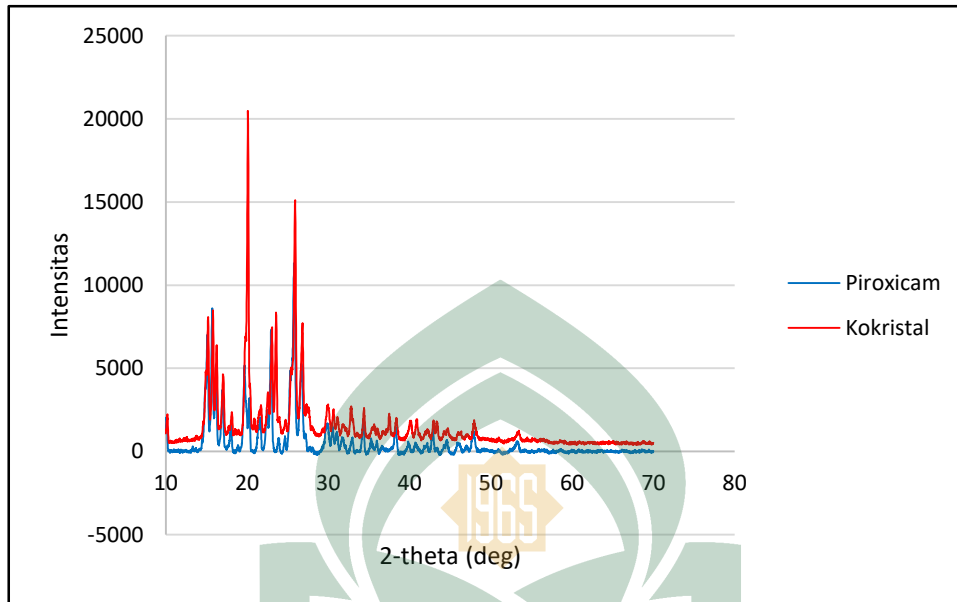
Gambar 14. Difraktogram piroxicam standar



Gambar 15. Difraktogram asam tartrat

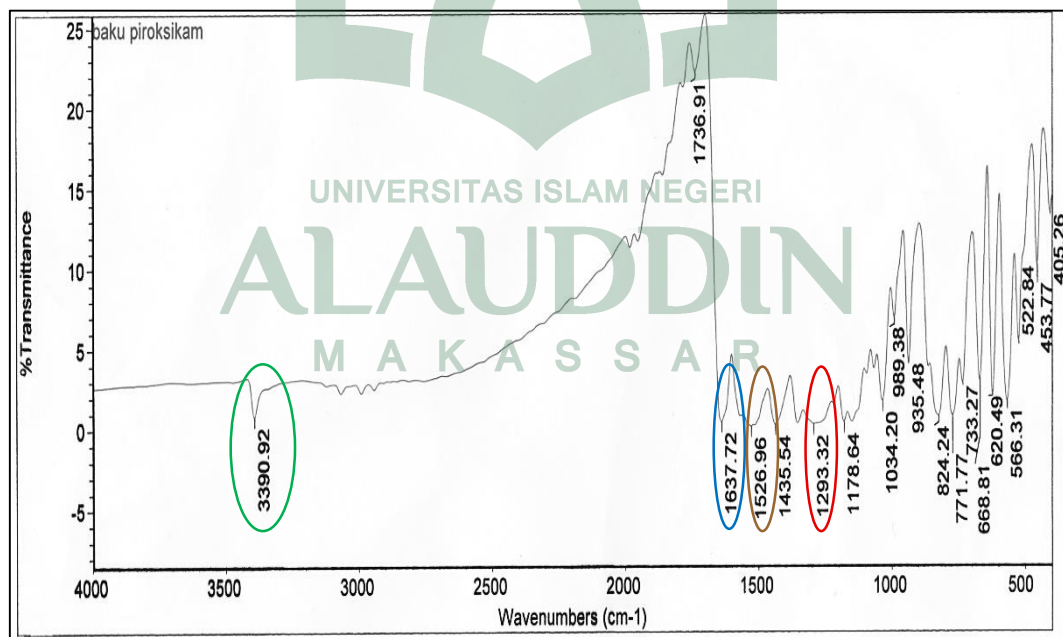


Gambar 16. Difraktogram kokristal 2:1

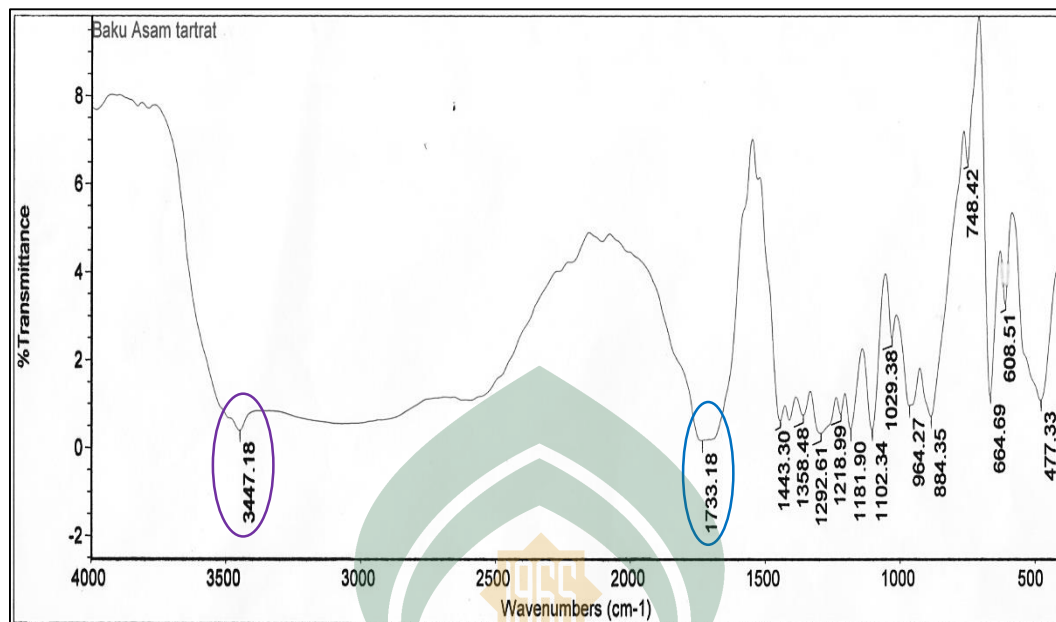


Gambar 17. Difraktogram *overlay* piroxicam dan kokristal 2:1

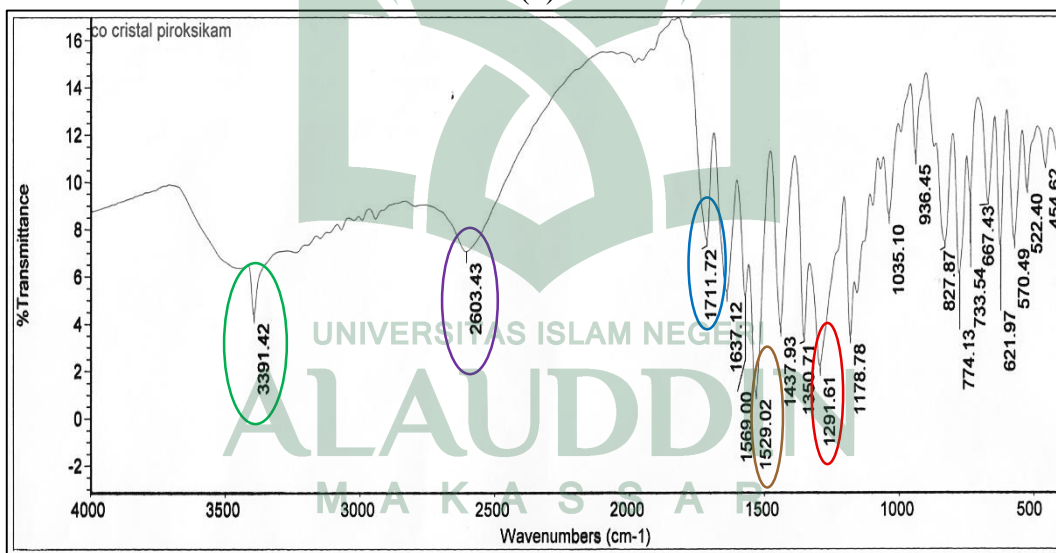
d. Analisis Gugus Fungsi dengan FTIR



(a)



(b)



(c)

Keterangan:

Hijau : Gugus NH *stretching*

Merah : Gugus piridin

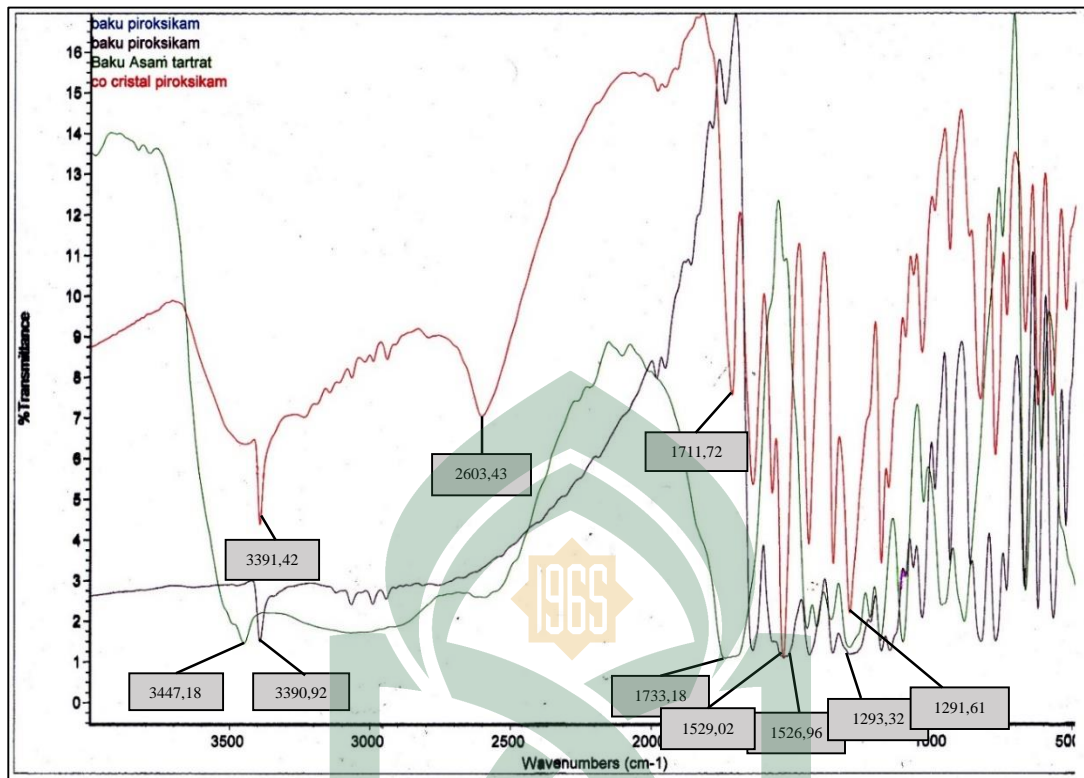
Biru : Gugus C=O

Ungu : Gugus OH

Cokelat : Gugus NH *bending*

Gambar 18. Spektrum serapan inframerah (a) piroxicam, (b) asam tartrat, dan (c)

kokristal 2:1



Gambar 19. Spektrum serapan inframerah *overlay* piroxicam, asam tartrat, dan kokristal 2:1

F. Pembahasan

Kokristal didefinisikan sebagai komponen kristal yang terbentuk dari paling sedikit satu komponen molekular dan satu bahan yang padat di suhu ruangan (koformer) dan membentuk suatu supramolekular *synthon* dengan bahan sebuah bahan aktif farmasi molekular atau ionik (Sevukarajan dkk., 2011: 1288).

Tujuan utama dibuatnya kokristal adalah untuk meningkatkan kelarutan dan disolusi suatu zat aktif obat sehingga dapat meningkatkan bioavailabilitasnya. Tingkat kelarutan dan disolusi adalah faktor kunci dalam menentukan efektifitas dan aktivitas obat yang baik (Thakuria dkk., 2013: 1).

Dalam penelitian ini, bahan aktif yang digunakan adalah piroxicam dengan asam tartrat sebagai koformernya. Piroxicam digolongkan dalam *Biopharmaceutics Classification System* (BCS) kelas II, di mana piroxicam memiliki permeabilitas yang baik namun kelarutannya dalam air buruk (Jalali, 2014: 1).

Menurut Dirjen POM (2014), piroxicam memiliki kelarutan yang sangat sukar larut dalam air; dalam asam-asam encer dan sebagian besar pelarut organik; sukar larut dalam etanol dan dalam larutan alkali yang mengandung air. Inilah salah satu alasan digunakannya piroxicam dalam penelitian ini. Dari struktur kimia piroxicam, dapat dilihat adanya gugus amida dan piridin yang dapat berikatan hidrogen dengan gugus asam karboksilat pada asam tartrat membentuk supramolekular *heterosynthon*.

Metode yang digunakan dalam pembentukan kokristal adalah *solvent drop grinding*, di mana teknik ini dilakukan dengan mencampur dua bahan dan menambahkan sejumlah kecil pelarut yang sesuai lalu digerus (Kotak dkk., 2015: 1493). Metode *solvent drop grinding* adalah metode yang ekonomis dan ramah lingkungan, serta dipercaya dapat digunakan untuk menemukan kokristal yang baru (Sekhon, 2009:103).

Pada penelitian ini, dilakukan pembuatan kokristal dalam berbagai perbandingan molar piroxicam dan asam tartrat. Piroxicam dan asam tartrat yang telah ditimbang pada perbandingan 1:1, 1:2, 2:1, dan 1:0 dimasukkan ke dalam lumpang. Tujuan dibuat berbagai perbandingan adalah untuk mengetahui perbandingan piroxicam dan asam tartrat yang memiliki kelarutan paling tinggi, dan perbandingan 1:0 dibuat untuk mengetahui pengaruh proses pembentukan kristal terhadap laju kelarutan piroxicam tanpa menggunakan koformer asam tartrat.

Pada pembuatan kokristal dengan metode *solvent drop grinding*, sampel yang telah ditimbang bobotnya masing-masing dimasukkan ke dalam lumpang

kemudian digerus selama 10 menit dan ditambahkan metanol p.a (*pro analyze*) sedikit demi sedikit. Setelah homogen, serbuk dimasukkan ke dalam cawan penguap dan disimpan di dalam desikator hingga pelarut menguap dan didapatkan serbuk yang kering. Secara makroskopik, serbuk piroxicam berwarna putih kekuningan sementara kokristal yang dihasilkan berwarna kuning pucat (lihat Lampiran 4).

Teknik kristal melibatkan modifikasi kristal dari suatu bahan padat dengan pengubahan interaksi intermolekuler yang mengatur pemecahan dan pembentukan ikatan non-kovalen, seperti ikatan hidrogen, interaksi van der Waals, tumpukan π , interaksi elektrostatik, dan ikatan halogen (Qiao dkk., 2011: 2).

Pembentukan kokristal melibatkan penggabungan bahan aktif farmasi dengan molekul lainnya dalam kisi kristal (Mirza, 2008: 1). Kokristal lebih stabil secara termodinamika dibandingkan kristal obat (Jasud, 2013: 4685).

Setelah pembuatan kokristal selesai, langkah yang dilakukan selanjutnya adalah pembuatan larutan stok piroxicam 100 bpj dengan melarutkan 10 mg piroxicam ke dalam media disolusi HCl pH 1,2. Setelah larut, dibuat deret konsentrasi larutan baku piroxicam sebesar 3 $\mu\text{g/mL}$, 5 $\mu\text{g/mL}$, 7 $\mu\text{g/mL}$, 9 $\mu\text{g/mL}$, dan 11 $\mu\text{g/mL}$. Kemudian diukur panjang gelombang maksimum larutan baku piroxicam 9 $\mu\text{g/mL}$ pada spektrofotometer UV-Vis dengan *range* 200-800 nm dan didapatkan panjang gelombang maksimum 335 nm. Menurut Florey (1986), panjang gelombang maksimum yang terukur pada piroxicam dengan asam klorida sebagai blankonya adalah 339 nm dan 242 nm. Pada pengukuran, absorbansi tertinggi berada pada panjang gelombang 335 nm dengan nilai absorbansi sebesar 0,724, sementara pada panjang gelombang 243 nm memiliki absorbansi 0,345.

Setelah panjang gelombang maksimum piroxicam diketahui, selanjutnya diukur absorbansi pada deret konsentrasi 3 $\mu\text{g/mL}$, 5 $\mu\text{g/mL}$, 7 $\mu\text{g/mL}$, 9 $\mu\text{g/mL}$, dan

11 µg/mL, diperoleh persamaan regresi linier $y = 0,0824x - 0,0216$ dengan nilai koefisien korelasi (r) = 0,99969995 (koefisien determinasi (r^2) = 0,9994). Simbol y menunjukkan absorbansi dan x menunjukkan konsentrasi.

Setelah didapatkan persamaan regresi linier kurva baku piroxicam, selanjutnya dilakukan uji disolusi pada piroxicam standar, kokristal 1:1, 1:2, 2:1, dan 1:0. Ketika proses disolusi berlangsung, dicuplik sampel pada menit ke 15, 30, 45, 60, dan 75 sebanyak 10 mL (triplo). Setiap pencuplikan sampel, dimasukkan media disolusi dengan volume yang sama agar volume media disolusi dalam pengujian tetap 900 mL. Hasil cuplikan diukur absorbansinya di spektrofotometer UV-Vis.

Dari hasil uji disolusi, didapatkan % terdisolusi yang berbeda-beda dari kokristal. Kelarutan piroxicam terbaik ditunjukkan oleh kokristal 2:1 yang menunjukkan kelarutan 2,012 kali lebih besar daripada piroxicam standar. Persentase piroxicam terlarut dari masing-masing sampel hingga menit ke-75 adalah pada kokristal 2:1 sebesar 50,29 %, piroxicam standar sebesar 24,993 %, kokristal 1:1 sebesar 46,17 %, kokristal 1:2 sebesar 38,116 %, dan perbandingan 1:0 sebesar 12,871 %.

Terjadinya peningkatan kelarutan mungkin disebabkan karena terjadinya interaksi antara piroxicam dan asam tartrat sebagai koformer sehingga terjadi peningkatan kelarutan piroxicam pada media disolusi. Interaksi tersebut berupa ikatan hidrogen yang mampu memperbaiki kelarutan zat aktif obat (Mustapa, 2012: 19).

Pada kurva hasil uji disolusi hingga menit ke-75 (D_{75}) menunjukkan peningkatan kelarutan pada semua perbandingan, kecuali kristalisasi piroxicam dengan perbandingan 1:0 yang menunjukkan kelarutan yang lebih rendah dibandingkan piroxicam standar. Hal tersebut disebabkan karena terjadi proses rekristalisasi sehingga terjadi pemantapan bentuk kristal piroxicam yang pada

dasarnya memang memiliki kelarutan yang lebih rendah dibandingkan dengan serbuk awal piroxicam.

Perbedaan persentase terlarut dari kokristal disebabkan karena perbedaan rasio stoikiometri piroxicam dan asam tartrat yang digunakan. Kokristal dapat berada pada rasio stoikiometri komponen yang berbeda dalam kisi. Perbedaan rasio tersebut menyebabkan perbedaan sifat fisika-kimia kokristal yang spesifik (Thakuria, 2013: 3).

Setelah didapatkan persentase terlarut yang terbaik dari uji disolusi, yaitu kokristal perbandingan 2:1, selanjutnya dilakukan karakterisasi untuk membuktikan interaksi yang terjadi antara piroxicam dan asam tartrat. Karakterisasi yang dilakukan berupa uji morfologi partikel menggunakan SEM (*Scanning Electron Microscopy*), uji kristalografi menggunakan XRD (*X-Ray Diffraction*), analisis termal menggunakan DSC (*Differential Scanning Calorimetry*), dan analisis gugus fungsi menggunakan Spektroskopi FT-IR (*Fourier Transform Infrared*).

Morfologi partikel memiliki pengaruh terhadap karakteristik serbuk dan bulknya (Alhalaweh, 2012: 63). Morfologi partikel dapat diketahui melalui analisis mikroskopik. Analisis mikroskopik dilakukan pada piroxicam standar, asam tartrat, dan kokristal 2:1 dengan menggunakan instrumen *Scanning Electron Microscopy* (SEM). Morfologi piroxicam menunjukkan bentuk kristal *needle* (jarum) yang menandakan bahwa piroxicam berada pada polimorf bentuk II (bentuk α), terlihat dengan adanya bentuk yang memanjang dan meruncing menyerupai jarum dengan permukaan kristal yang kasar.

Berdasarkan sifat ikatannya, kokristal digolongkan sebagai kristal molekular di mana molekul kristal terikat bersama oleh interaksi nonkovalen, seperti interaksi *van der Waals* atau ikatan hidrogen. Kristal bentuk ini memiliki kecenderungan berbentuk lebih halus daripada kelompok kristal kovalen, kristal logam, dan kristal ion

(Thiruvengadam, 2014: 622). Hal tersebut ditunjukkan oleh hasil *scanning* kristal piroxicam yang tergolong kristal kovalen memiliki bentuk yang beraturan dan tampak lebih kasar, sedangkan pada kokristal 2:1 memiliki bentuk yang tidak beraturan dan memiliki ukuran yang lebih halus. Sistem kristal dapat diketahui setelah dilakukan uji XRD.

Pada pembahasan diatas dapat diketahui bahwa kokristalisasi dapat menyebabkan terjadinya perubahan bentuk (*habit*) piroxicam. Perubahan ini dapat diikuti oleh terjadinya perubahan sistem kristal atau terjadi polimorfisme. Untuk mengetahui kebenaran dari keadaan ini maka dapat dilakukan pengamatan kristal lebih lanjut dengan menggunakan difraksi sinar-X dan analisa termal. Perubahan yang terjadi akibat proses kristalisasi dapat mempengaruhi tidak hanya karakter fisik kristal tetapi juga karakter fungsionalnya (Yanuar, 2010: 48).

Analisis termal dilakukan pada piroxicam standar, asam tartrat, dan ko-kristal 2:1. Analisis termal digunakan untuk menentukan pembentukan kokristal dari informasi yang didapatkan berupa sifat peleburan serta fenomena polimorfisme (Rizkianna, 2012: 36).

Termogram dari piroxicam standar menunjukkan puncak eksotermik yang tajam pada suhu 211,95 °C, sementara termogram asam tartrat berada pada puncak eksotermik 150,22 °C. Termogram kokristal 2:1 menunjukkan pergeseran titik leleh menjadi lebih rendah dibandingkan dengan piroxicam standar, yaitu sebesar 131,70 °C. Menurut penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Shultheiss dan Newman (2009), titik lebur kokristal berada diantara titik lebur bahan aktif atau koformer, atau berada di bawah bahan aktif dan koformer. Hal tersebut ditunjukkan oleh korelasi antara titik lebur dan kelarutan, di mana titik leleh yang tinggi menyebabkan kelarutan pada kokristal menjadi buruk (Qiao, 2011: 3).

Analisis termal menggunakan DSC juga dapat menunjukkan besar energi leburan untuk meleburkan sampel. Piroxicam standar membutuhkan energi peleburan sebesar 107,6044 J/g, asam tartrat sebesar 207,6770 J/g, dan kokristal 2:1 memiliki energi peleburan yang paling kecil, yaitu sebesar 32,3477 J/g.

Energi peleburan dan titik lebur senyawa berbanding terbalik dengan logaritma kelarutan (Mustapa, 2012: 21). Disebutkan pula bahwa kristal molekular memiliki titik leleh yang lebih rendah daripada kristal lainnya (Thiruvengadam, 2014: 625). Berdasarkan teori tersebut, menurunnya energi peleburan dan titik lebur pada kokristal 2:1 menunjukkan peningkatan kelarutan. Didapatkan hasil bahwa kokristal 2:1 memiliki laju pelarutan yang lebih besar daripada piroxicam standar, yang menandakan adanya kolerasi dengan hasil uji pelarutan (disolusi).

Pengukuran difraksi sinar-X (XRD) dilakukan pada piroxicam standar, asam tartrat, dan kokristal 2:1. Pengukuran XRD dilakukan untuk mengonfirmasi hasil yang didapatkan pada analisis termal (Shayanfar, 2014: 245). Uji ini dilakukan untuk mengidentifikasi suatu bentuk kristal, dengan membandingkan letak dan intensitas garis pada difraktogram terhadap garis pada foto sampel yang sudah diketahui (Triani, 2012: 26).

Pada difraktogram kokristal 2:1, menunjukkan peningkatan intensitas dan muncul puncak baru pada $2\theta = 37,51^\circ$ dan $43,358^\circ$ (lihat Lampiran 10 dan Lampiran 12). Peningkatan intensitas ini merupakan hasil dari peningkatan jumlah kisi kristal piroxicam yang telah mengalami kristalisasi (Rizkianna, 2012: 27).

Berdasarkan data XRD, piroxicam memiliki 2 bentuk kristal, di mana kristal pertama memiliki tiga panjang sumbu yang berbeda, dengan nilai $a = 4.547982 \text{ \AA}$, $b = 5.216467 \text{ \AA}$, $c = 5.644672 \text{ \AA}$, dan sudut perpotongan $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$, sementara kristal kedua memiliki nilai, dengan nilai $a = b = 10,460297 \text{ \AA}$, nilai $c = 17.582179 \text{ \AA}$, dan

sudut perpotongan $\alpha = \beta = 90^\circ$, $\gamma = 120^\circ$. Asam tartrat memiliki 2 bentuk kristal dengan nilai $a = b = c = 3.545729 \text{ \AA}$, dan sudut perpotongan $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$ pada bentuk kristal pertama, dan $a = b = 8.908818 \text{ \AA}$, $c = 24.519119 \text{ \AA}$, dan sudut perpotongan $\alpha = \beta = 90^\circ$, $\gamma = 120^\circ$ pada bentuk kristal kedua. Sementara itu, terdapat tiga bentuk kristal yang terdeteksi oleh XRD pada kokristal 2:1, di mana pada bentuk pertama memiliki panjang sumbu $a = 4.519815 \text{ \AA}$, $b = 5.291992 \text{ \AA}$, $c = 5.623468 \text{ \AA}$, dan $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$, bentuk kedua memiliki nilai $a = b = 10.432794 \text{ \AA}$, $c = 17.475253 \text{ \AA}$, dan $\alpha = \beta = 90^\circ$, $\gamma = 120^\circ$, bentuk ketiga memiliki nilai $a = b = 6.047305 \text{ \AA}$, $c = 10.205415 \text{ \AA}$, dan $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$ (lihat Lampiran 13).

Berdasarkan sistem kristal, piroxicam memiliki bentuk *orthorhombic* dan *hexagonal*, sementara asam tartrat memiliki bentuk kristal *cubic* dan *hexagonal*, dan kokristal 2:1 memiliki bentuk *orthorhombic*, *hexagonal*, dan *tetragonal*. Sistem kristal *orthorhombic* memiliki karakteristik $a \neq b \neq c$, dan $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$, *heksagonal* memiliki karakteristik $a = b \neq c$, $\alpha = \beta$; $\gamma = 120^\circ$, *tetragonal* memiliki karakteristik $a = b \neq c$, $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$, dan *cubic* memiliki karakteristik $a = b = c$, $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$ (Waseda, 2011: 24). Dengan terbentuknya fase kristal yang baru berupa fase *tetragonal* pada kokristal 2:1, maka dapat disimpulkan bahwa kokristal piroxicam-asam tartrat telah terbentuk.

Berdasarkan penelitian sebelumnya (Dhumal, 2010) menemukan bahwa proses pembentukan kokristal menyebabkan perubahan pola XRD yang akan memperlihatkan beberapa puncak yang baru dan perubahan *peak* yang mengindikasikan terbentuknya formasi kokristal (Triani, 2012: 29).

Tahap analisis gugus fungsi dilakukan pada piroxicam standar, asam tartrat, dan kokristal 2:1. Tujuan dilakukannya analisis gugus fungsi menggunakan spektroskopi FT-IR adalah untuk mengetahui terjadinya interaksi antara piroxicam dan

asam tartrat. Ikatan hidrogen dapat menyebabkan terjadinya perubahan frekuensi vibrasi pada spektrum inframerah (Gandjar dan Rohman, 2013: 170).

Menurut literatur, piroxicam memiliki dua bentuk polimorf kristal; bentuk jarum (*needle*) (α , bentuk II) yang memiliki vibrasi ulur pada bilangan gelombang 3385 cm^{-1} dan kristal berbentuk kubus (*shaped*) (β , bentuk I) dengan vibrasi pada 3330 cm^{-1} . Gambar 15 (a) menunjukkan pita absorpsi pada $3390,92\text{ cm}^{-1}$ yang mengindikasikan kristal bentuk jarum (*needle*) pada piroxicam (Lyn, 2011: 396). Hal tersebut sesuai dengan morfologi kristal piroxicam yang ditunjukkan oleh SEM.

Hasil spektrum inframerah pada piroxicam standar menunjukkan tidak adanya interaksi supramolekuler pada gugus amida karbonil ($-\text{CO}$) piroxicam yang menunjukkan intensitas serapan pada bilangan gelombang $1637,32$ dan $1637,12$ pada kokristal 2:1. Hal tersebut disebabkan karena terjadi ikatan hidrogen intramolekuler antara gugus $-\text{OH}$ dan gugus karbonil ($\text{C}=\text{O}$) pada amida sehingga gugus $-\text{OH}$ dan karbonil pada piroxicam tidak berpartisipasi dalam ikatan hidrogen supramolekular (Florey, 1986: 253).

Interaksi antarmolekuler antara piroxicam dan asam tartrat ditunjukkan dengan adanya pergeseran bilangan gelombang $-\text{NH}$ (amin) pada gugus amida yaitu dari $3390,92\text{ cm}^{-1}$ pada piroxicam menjadi $3391,92\text{ cm}^{-1}$ pada kokristal. Bilangan gelombang $-\text{NH}$ *bending* juga mengalami pergeseran intensitas serapan dari $1526,96$ menjadi $1529,02\text{ cm}^{-1}$. Pada vibrasi *bending*, ikatan hidrogen menyebabkan peningkatan frekuensi serapan donor hidrogen (seperti $-\text{NH}$ pada gugus amida) (Swarbrick, 2006: 318). Interaksi ini ditunjukkan pula pada perubahan intensitas serapan piridin yaitu $1293,32\text{ cm}^{-1}$ pada piroxicam standar dan $1291,61\text{ cm}^{-1}$ pada kokristal 2:1 akibat adanya ikatan hidrogen antara $-\text{OH}$ gugus asam karboksilat asam tartrat dan $-\text{N}$ pada cincin piridin yang menyebabkan perpanjangan ikatan $-\text{N}$.

Akibatnya, kekuatan ikatan $-N$ berkurang, sehingga pita vibrasinya akan muncul pada frekuensi yang lebih rendah. Ikatan hidrogen menyebabkan frekuensi akseptor proton (dalam hal ini atom N pada cincin piridin) menurun (Swarbrick, 2006: 318).

Terjadi pula perubahan intensitas serapan gugus karbonil asam karboksilat pada asam tartrat dengan bilangan gelombang $1733,18\text{ cm}^{-1}$ menjadi $1711,12\text{ cm}^{-1}$. Perubahan lain yang terjadi adalah bergesernya intensitas serapan gugus $-OH$ asam karboksilat dari bilangan gelombang $3447,18\text{ cm}^{-1}$ menjadi $2603,43\text{ cm}^{-1}$. Ikatan hidrogen menyebabkan frekuensi vibrasi *stretching* donor hidrogen menurun dan menjadi lebih lebar (dalam hal ini gugus $-OH$ pada karboksil), atau dengan kata lain ikatan hidrogen menyebabkan intensitas puncak meningkat dan terjadi pergeseran ke arah bilangan gelombang yang lebih pendek (Khopkar, 2008: 250 dan Swarbrick, 2006: 318). Perubahan intensitas serapan piroxicam dan asam tartrat menunjukkan adanya interaksi ikatan hidrogen antara piroxicam dan asam tartrat membentuk kokristal.

Menurut Horstman (2016: 1715), piroxicam menerima ikatan hidrogen dari asam gentisat melalui ikatan $O-H\cdots N$ antara gugus $-OH$ asam karboksilat pada asam gentisat dan cincin piridin pada piroxicam, serta ikatan $N-H\cdots O$ antara atom oksigen karbonil pada asam gentisat dan atom amin nitrogen pada piroxicam. Seperti halnya pada piroxicam dan asam tartrat, di mana atom N pada cincin piridin piroxicam bertindak sebagai akseptor proton dan gugus $-OH$ asam karboksilat pada asam tartrat bertindak sebagai donor proton, serta gugus $-NH$ amida pada piroxicam bertindak sebagai donor proton dan gugus $C=O$ asam karboksilat pada asam tartrat bertindak sebagai akseptor proton, menyebabkan hasil yang terbaik adalah kokristal perbandingan 2:1 di mana asam tartrat memiliki dua gugus asam karboksilat yang

dapat berikatan supramolekular dengan piroxicam sehingga satu molekul asam tartrat dapat mengikat dua molekul piroxicam.



BAB V

PENUTUP

A. Kesimpulan

Dari hasil penelitian yang telah dilakukan, dapat disimpulkan bahwa:

1. Kokristal piroxicam dapat terbentuk dengan menggunakan asam tartrat sebagai koformer melalui metode *solvent drop grinding*.
2. Profil disolusi pada piroxicam standar, kokristal 1:1, 1:2, 2:1, dan 1:0 menunjukkan hasil yang berbeda, di mana setelah 75 menit, piroxicam standar terdisolusi sebesar 24,993 %, kokristal 1:1 sebesar 46,17 %, ko-kristal 1:2 sebesar 38,116 %, kokristal 2:1 sebesar 50,29 %, dan kokristal 1:0 sebesar 12,871 %. Laju disolusi terbesar ditunjukkan oleh kokristal 2:1 yang menunjukkan kelarutan yang lebih besar dibandingkan kokristal yang lainnya dan peningkatan kelarutan 2,012 kali lebih besar daripada piroxicam standar.
3. Karakteristik kokristal piroxicam dengan menggunakan asam tartrat sebagai koformer menunjukkan pembentukan fase kristal yang baru dan penurunan titik lebur pada kokristal 2:1.

B. Saran

1. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai perbandingan metode dalam pembentukan kokristal.
2. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai pembentukan kokristal piroxicam menggunakan koformer yang berbeda
3. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai pengembangan kokristal menjadi bentuk sediaan tablet.

4. Perlu dilakukan pengujian lebih lanjut mengenai pengaruh pembentukan kokristal terhadap permeabilitas obat.



KEPUSTAKAAN

Al-Qur'an.

Alatas, Fikri dkk. *Cocrystal Formation Between Didanosine and Two Aromatic Acids*. Academic Sciences, Vol.5, Suppl 3., 2013.

-----, *Enhancement of Solubility and Dissolution Rate of Telmisartan by Telmisartan-Oxalic Acid Co-Crystal Formation*. Academic Sciences, Vol.7, Issue 3, 2015.

Alhalaweh, Amjad. *Pharmaceutical Cocrystals (Formation Mechanisms, Solubility Behaviour and Solid-State Properties)*. Swedia: Division of Medical Science Department of Health Science Lulea University of Technology, 2012.

Anief, Moh. *Farmasetika*. Yogyakarta: Gadjah Mada University Press, 2007.

Anwar, Zakirah. *Pengaruh Konsentrasi Polietilen Glikol (PEG) 6000 Terhadap Disolusi Piroksikam dalam Dispersi Padat*. Medan: Universitas Sumatera Utara, 2013.

Azmi, Syed Najmul Hejaz. *Spectrophotometric Determination of Piroxicam via Chelation with Fe(III) in Commercial Dosage Forms*. Cina: Journal of the Chinese Chemical Society, Vol. 5, No. 6, 2009.

Basyier, Abu Umar. *Kedokteran Nabi: Antara Realitas dan Kebohongan*. Surabaya: Shafa Publika, 2011.

Cadha, Renu dkk. *Cocrystals of Efavirenz with Selected Coformers: Preparation and Characterization*. Academic Sciences, Vol.4, Issue 2, 2012.

Chandramouli, Yerram dkk. *Review On Cocrystal as an Approach with Newer Implications in Pharmaceutical Field*. International Journal of Medicinal Chemistry & Analysis (IJMCA), Vol. 2, Issue 2, 2012.

Cooper, Alan. *Differential Scanning Microcalorimetry*. Oxford: Oxford University Press, 2000.

Dhumal, Ravindra S. dkk. *Cocrystallization and Simultaneous Agglomeration Using Hot Melt Extrusion*. Springer Science Business Media, 2010 dalam Triani, Fienda. *Pengaruh Metode Pembentukan Kokristal Terhadap Laju Pelarutan Karbamazepin Menggunakan Asam Suksinat sebagai Koformer*. Depok: Universitas Indonesia, 2012.

Dirjen POM. *Farmakope Indonesia Edisi V*. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 2014.

Fabian, Laszlo dkk. *Cocrystal of Fenamic Acids with Nicotinamide*. USA: ACS Publications Vol. 11, 2011.

Fajri, Mega dkk. *Karakterisasi Berbagai Kristal Glimepirid Sebagai Upaya Peningkatan Kelarutan dan Disolusi*. Bandung: Fakultas MIPA Universitas Islam Bandung, 2015.

- Fischer, Franzisca dkk. *Synthesis, Structure Determination, and Formation of a Theobromine:Oxalic Acid 2 : 1 Cocrystal*. Royal Society of Chemistry, Vol. 17, 2014.
- Florey, Klaus. *Analitycal Profiles of Drug Substances Volume 15*. Florida: Academic Press Inc., 1986.
- Gandjar, Ibnu Gholib dan Abdul Rohman. *Analisis Obat Secara Spektrofotometri dan Kromatografi*. Yogyakarta: Pustaka Pelajar, 2013.
- Harwood, L.M dkk. *At a Glance Kimia Organik*. Jakarta: Erlangga, 2009.
- Horstman, Elizabeth M. dkk. *Crystallization and Characterization of Cocrystals of PiroxicamaAnd 2,5-Dihydroxybenzoic Acid*. Royal Society of Chemistry, 2015.
- , *Crystal Structure of a 2:1 Piroxicam-Gentisic Acid Co-Crystal Featuring Neutral and Zwitterionic Piroxicam Molecules*. United States of America: Acta Cryst, Ed. 72, 2016.
- Jalali, Muhammad Barzegar dkk. *Development and Characterization of Solid Dispersion of Piroxicam for Improvement of Dissolution Rate Using Hydrophilic Carries*. Iran: Drug Applied Research Center, Tabriz University of Medical Science, 2014.
- Jasud, Sagar dkk. *Cocrystal: A Novel Approach for Bioavailaility Enhancement*. World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences (WJPPS), Vol. 2, Issue 6, 2013.
- Javadzadeh, Yousef dkk. *Recrystallization of Drugs — Effect on Dissolution Rate*. Iran: Drug Applied Research Center and Faculty of Pharmacy, Tabriz University, 2015.
- Jung, Min-Sook dkk. *Bioavailaility of Indomethacin-Saccharin Cocrystals*. Inggris: Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, 2010.
- Kar, Ashutosh. *Pharmaceutical Drug Analysis*. India: Faculty of Pharmaceutical Sciences Guru Jambheshwar University, 2005.
- Kementerian Agama RI. *Al-Qur'an dan Terjemahnya*. Jakarta: Institut Ilmu Al-Qur'an, 2014.
- Khopkar, S. M. *Konsep Dasar Kimia Analitik*. Jakarta: UI Press, 2008.
- Kotak, Ushma dkk. *Co-Crystallization Technique Its Rationale and Recent Progress*. World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences (WJPPS), Vol. 4, Issue 4, 2015.
- Lyn, Lim Yee dkk. *Crystal Modification and Dissolution Rate of Piroxicam*. Acta Pharm, Vol. 61, 2011.
- Masood, Ehsan. *Ilmuwan-ilmuwan Muslim Pelopor Hebat Di Bidang Sains Modern*. Jakarta: Gramedia Pustaka Utama, 2009
- Moffat, Anthony C dkk. *Clarke's Analysis of Drugs and Poisons*. London: Pharmaceutical Press, 2005.

- Mohamed, Sharmarke. *Salt or Cocrystal? A New Series of Crystal Structures Formed from Simple Pyridines and Carboxylic Acids*. USA: American Chemical Society, Vol. 9 No. 6, 2009
- Mounika dkk. *Preparation and Characterization of Novel Co-Crystal Forms of Fexofenadine*. International Journal of Innovative Pharmaceutical Research (IJIPR), 2015.
- Mustapa, Dieki Rian. *Pengaruh Suhu Pembentukan Kristal Terhadap Karakteristik Kokristal Asam Mefenamat dengan Asam Tartrat*. Depok: Program Studi Ekstensi Farmasi Universitas Indonesia, 2012.
- Najmuddin, M dkk. *Enhancement of Dissolution Rate of Ketoconazole by Solid Dispersion Technique*. International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Vol. 2, Issue 3, 2010.
- Nanjwade, Veerendra K. dkk. *New Trends in the Co-crystallization of Active Pharmaceutical Ingredients*. Journal of Applied Pharmaceutical Science, Vol. 8, 2011.
- Nugrahani, Ilma dkk. *Kristal Biru 2,3 dimetil-N-fenilalanin (DNF) Hasil Interaksi Kimia Padatan Asam Mefenamat dengan Asam Oksalat*. Jurnal Matematika dan Sains, Vol. 17, No. 3, 2012.
- Ober, Courtney A dkk. *Formation of Itraconazole/L-Malic Acid Cocrystals by Gas Antisolvent Cocrystallization*. USA: Elsevier, 2013.
- Padrela, Luis dkk. *Powder X-ray Diffraction Method for the Quantification of Cocrystals in the Crystallization Mixture*. USA: Informa Healthcare, Vol. 8, 2012.
- Pathak, Chirag D dkk. *Cocrystal Formation of Paracetamol with Indomethacin and Mefenamic Acid: An Efficient Approach to Enhance Solubility*. Academic Sciences, Vol.5, Issue 4, 2013.
- Patole, Tanvee dan Ashwini Deshpande. *Co-Crystallization- a Technique for Solubility Enhancement*. International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research (IJPSR), Vol. 5, Issue 9, 2014.
- Qiao, Ning dkk. *Pharmaceutical Cocrystals: an Overview*. USA: Elsevier, 2011.
- Rahim, S. Abd dkk. *Selection of Co-Crystal Formers for Pharmaceutical Co-Crystal Having Optimal Physical Properties*. Research Gate, 2016.
- Rele R.V dkk. *Simple Spectrophotometric Methods for Determination of Piroxicam in Pharmaceutical Formulation*. India: D.G. Ruparel College, Matunga, 2010.
- Rizkianna. *Pengaruh Metode Pembentukan Kokristal Terhadap Laju Pelarutan Karbamazepin Menggunakan Asam Tartrat sebagai Koformer*. Depok: Universitas Indonesia, 2012.
- Rowe, Raymond C, dkk. *Handbook of Pharmaceutical Excipient Sixth Edition*. London: Pharmaceutical Press, 2009.
- ar-Rumaikhon, Ali bin Sulaiman. *Al-Ahkam wa al Fatawa asy-Syar'iyah li Katsir mina al-Masaili th-Thibbiyah*, diterjemahkan oleh Al-Qowam, Fiqh Pengobatan Islami. Solo: Al-Qowam, 2008.

- Schultheiss, Nate dan Ann Newman. *Pharmaceutical Cocrystals and Their Physicochemical Properties*. USA: ACS Publications, Vol. 9 No. 6, 2009.
- Sevukarajan M dkk. *Synthesis and Characterization of a Pharmaceutical Co-Crystal: (Aceclofenac: Nicotinamide)*. Journal of Pharmaceutical Sciences and Research, Vo. 3, Issue 6, 2011.
- Shah, Kushal. *Utilization of Co-Crystallization for Solubility Enhancement of a Poorly Soluble Antiretroviral Drug – Ritonavir*. Academic Sciences, Vol.6, Issue 2, 2014.
- Shayanfar, Ali dan Abolghasem Jouyban. *Physicochemical Characterization of a New Cocrystal of Ketoconazole*. USA: Elsevier, 2014.
- al-Seikh, Abdullah bin Muhammad bin Abdurrahman bin Ishaq. *Lubaabut Tafsir Min Ibni Katsir*. Diterjemahkan oleh M. Abdul Ghoffaar E. M, Tafsir Ibnu Katsir. Bogor: Pustaka Imam Asy-Syafi'I, 2003.
- Shihab, M. Quraish. *Tafsir Al-Mishbah: Pesan, Kesan, dan Keserasian Al-Qur'an* Volume 5. Jakarta: Lentera Hati, 2009.
- Sinko, Patrick J. *Farmasi Fisika & Ilmu Farmasetika Martin* Edisi 5. Jakarta: EGC, 2012.
- Siregar, Charles J.P. *Teknologi Farmasi Sediaan Tablet: Dasar-dasar Praktis*. Jakarta: EGC, 2013.
- Swarbrick, James. *Spectroscopy of Pharmaceutical Solids*. New York: Taylor & Francis Group, 2006.
- Sweetman, Sean C. *Martindale: The Complete Drug Reference* Thirsty Sixth Edition. London: Pharmaceutical Press, 2009.
- Thakuria, Ranjit dkk. *Pharmaceutical Cocrystals and Poorly Soluble Drugs*. USA: Elsevier, 2013.
- The Department of Health. *British Pharmacopeia*. Inggris: Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA), 2008.
- Thiruvengadam, Ethiraj dan Ganeshan Vellaisamy. *Polymorphism in Pharmaceutical Ingredients A Review*. World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Vol. 3, Issue 3, 2014.
- Triani, Fienda. *Pengaruh Metode Pembentukan Kokristal Terhadap Laju Pelarutan Karbamazepin Menggunakan Asam Suksinat sebagai Koformer*. Depok: Universitas Indonesia, 2012.
- Vinesha, dkk. *Enhancement of Solubility of Tadalafil by Cocrystal Approach*. Moksha Publishing House, Vol. 4, Issue 4, 2013.
- Wang, Lyn dkk. *Sweet Theophylline Cocrystal with Two Tautomers of Acesulfame*. USA: ACS Publications, 2012.
- Waseda, Yoshio dkk. *X-Ray Diffraction Crystallography*. Berlin: Springer-Verlag, 2011.
- Yanuar, Arry dkk. *Eksplorasi dan Karakterisasi Berbagai Kristal Ibuprofen*. Majalah Ilmu Kefarmasian, Vo. VII, 2010.

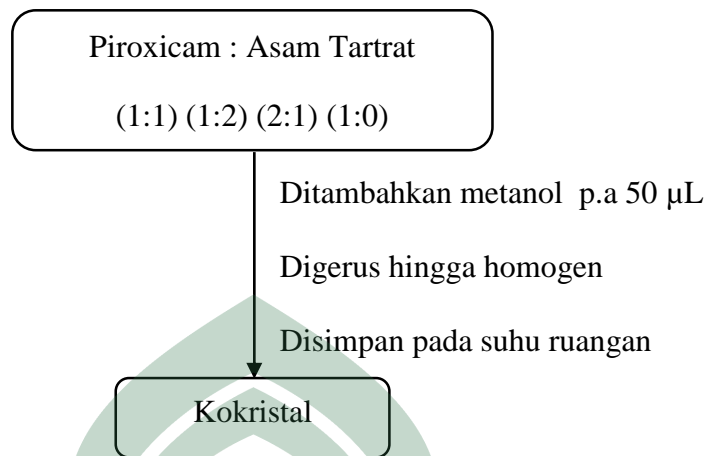
Zaini, Erizal dkk. *Peningkatan Laju Pelarutan Trimetoprim Melalui Metode Ko-Kristalisasi dengan Nikotinamida*. Majalah Farmasi Indonesia, Volume 21, Issue 1, 2011.

Zhang, Shuo dan Ake C. Rasmuson. *Thermodynamics and Crystallization of the Theophylline-Glutaric Acid Cocrystal*. USA: ACS Publications, 2012.

Zhou, W., Robert P. Apkarian, Zhong Lin Wang, dan David Joy. *Fundamentals of Scanning Electron Microscopy*. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins, 2009.

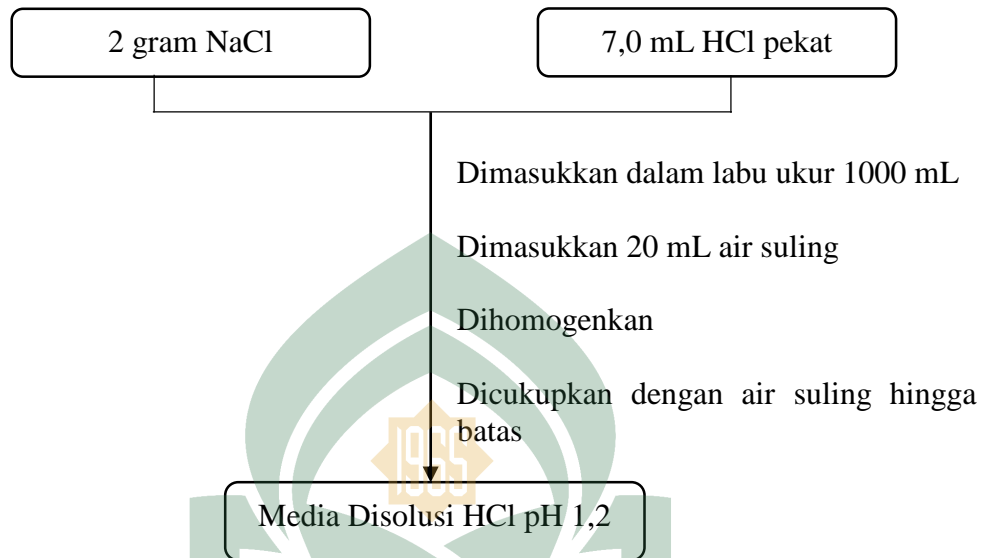


Lampiran 1. Skema Pembuatan Kokristal

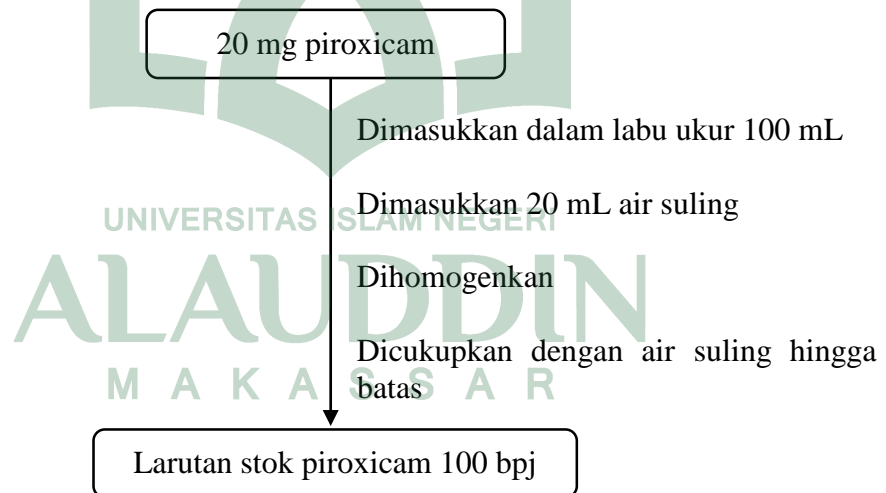


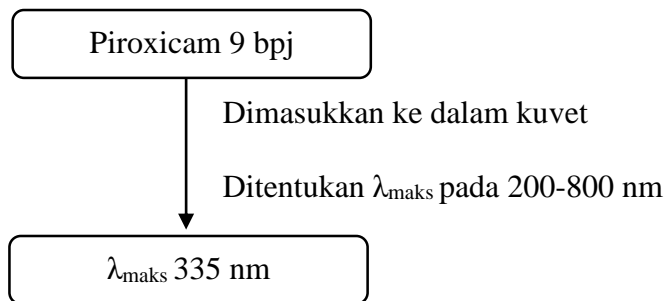
Lampiran 2. Skema Uji Disolusi

a. Pembuatan Media Disolusi

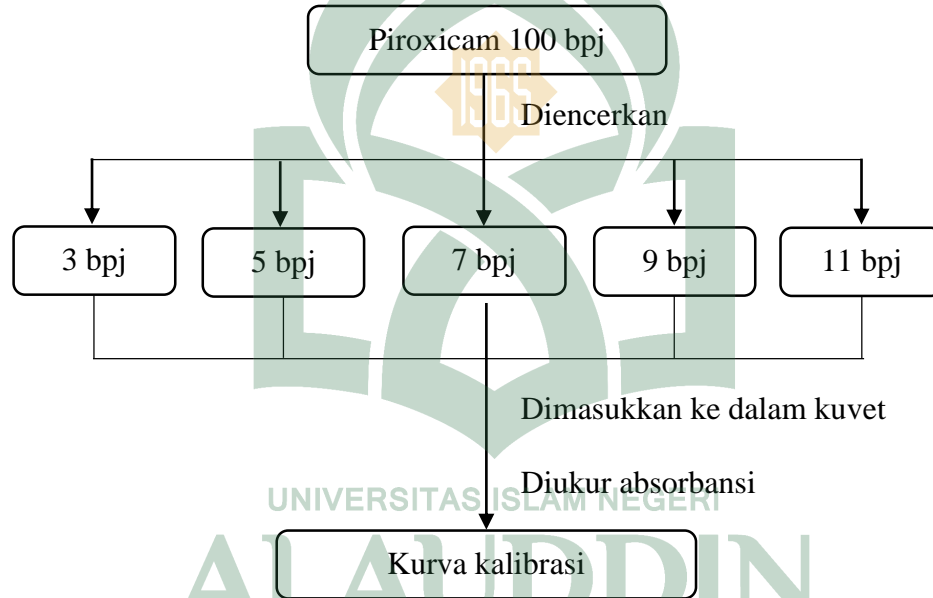


b. Penyiapan Larutan Stok Piroxicam (100 bpj)

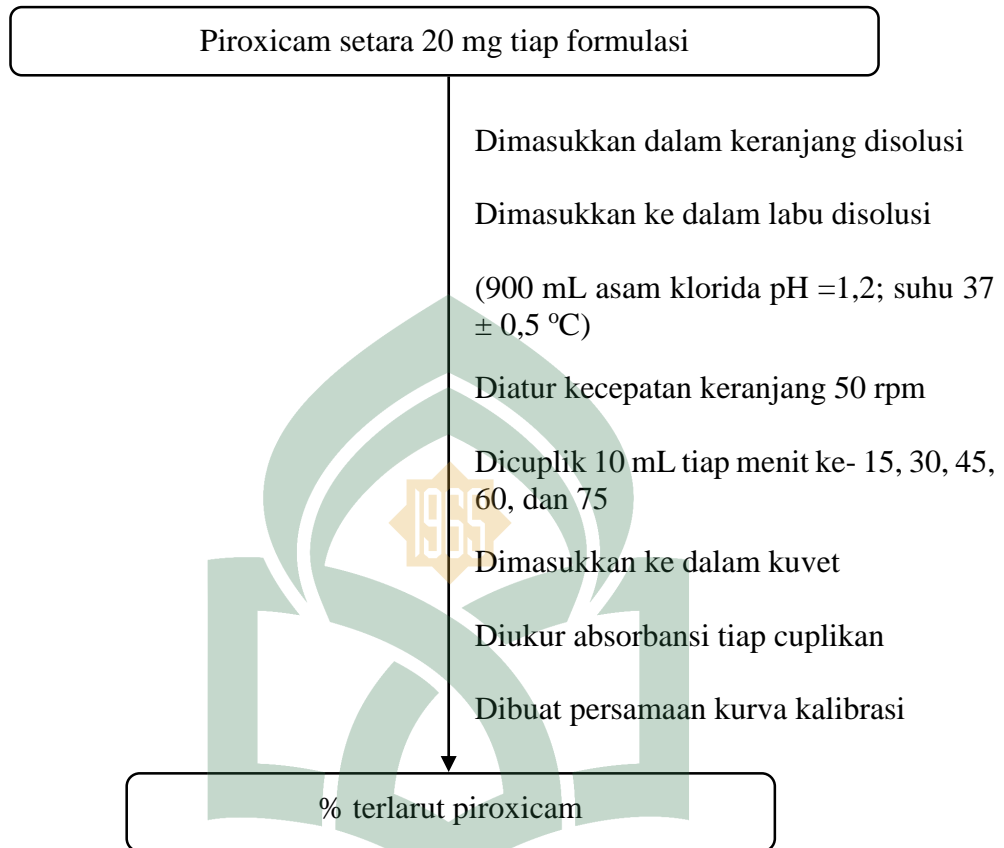


c. Penentuan λ_{maks} 

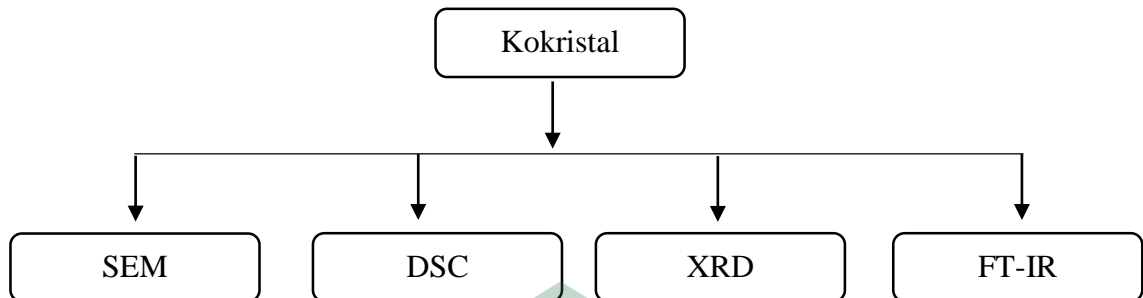
d. Pembuatan Kurva Kalibrasi



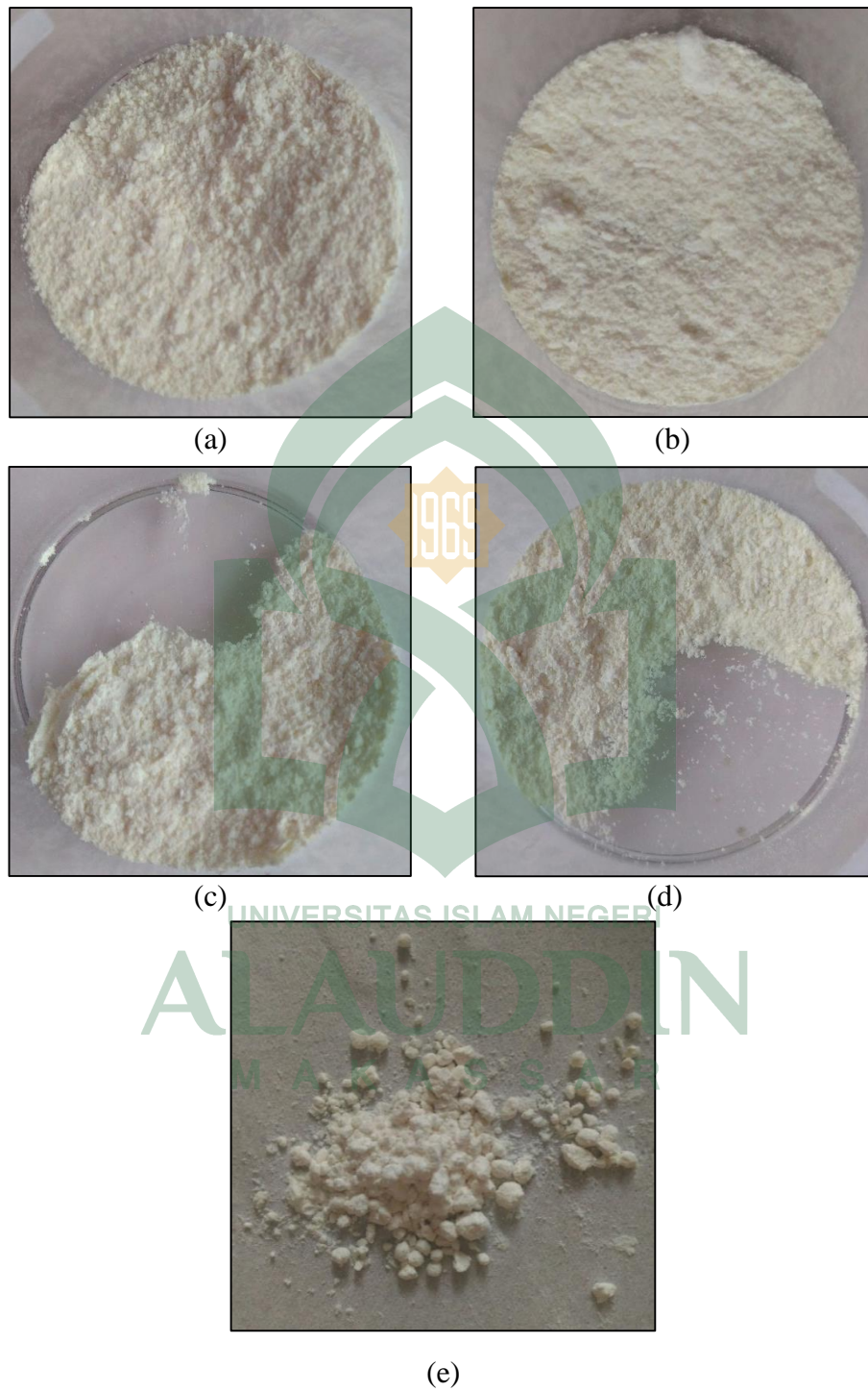
e. Pelaksanaan Uji Disolusi



Lampiran 3. Karakterisasi Kokristal



Lampiran 4. Makroskopik Kokristal



Gambar 20. Penampakan makroskopik pada: (a) kokristal 1:1, (b) kokristal 1:2, (c) kokristal 2:1, (d) kokristal 1:0, dan (e) piroxicam standar

Lampiran 5. Panjang Gelombang Maksimum Piroxicam

Sample Name: sample1

Collection Time 3/11/2010 12:08:20 AM

Peak Table

Peak Style Peaks

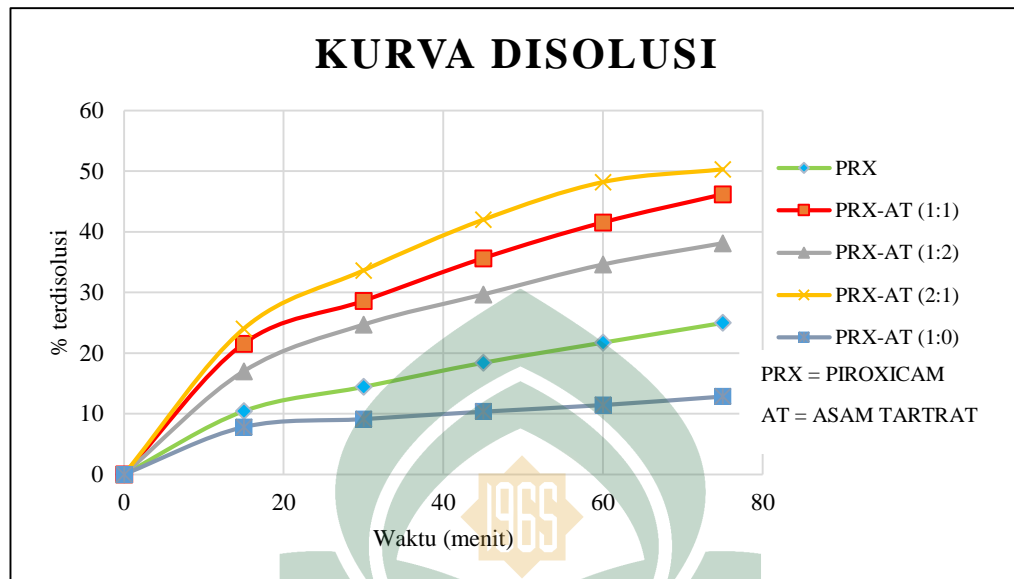
Peak Threshold 0.0100

Range 800.0nm to 200.0nm

Wavelength (nm)	Abs
335.0	0.724
243.0	0.345
210.0	0.506

Gambar 21. Absorbansi piroxicam pada panjang gelombang maksimum

Lampiran 6. Kurva % Terdisolusi



Gambar 22. Kurva disolusi piroxicam standar dan kokristal

Lampiran 7. Data Absorbansi Larutan Baku

Tabel 8. Data absorbansi larutan baku piroxicam

Konsentrasi (bpj)	λ Maksimum	Absorbansi			Rata-rata
		I	II	III	
3	335 nm	0,2304	0,2298	0,2289	0,2297
5		0,3799	0,3815	0,3804	0,3806
7		0,5596	0,5584	0,5602	0,5594
9		0,7216	0,7263	0,7231	0,7237
11		0,8881	0,8783	0,8795	0,8820



Lampiran 8. Data Uji Disolusi

- a. Penimbangan berat setara 20 mg Piroxicam untuk uji disolusi

Tabel 9. Jumlah piroxicam yang ditimbang pada masing-masing formula

Formula	Berat Setara 20 mg Piroxicam (mg)
1:1	29,06
1:2	38,12
2:1	24,53
1:0	20

- b. Hasil Uji Disolusi Piroxicam Standar

Tabel 10. Profil disolusi piroxicam standar

Waktu (menit)	A	\bar{A}	Jumlah terlarut (mg/900 mL)	Fk	Jumlah kumulatif (mg/900 mL)	% terlarut (%)
15	0,1687	0,1694	2,0862	0,0232	2,0862	10,431
	0,1696					
	0,1698					
30	0,2400	0,2406	2,8638	0,0550	2,887	14,435
	0,2409					
	0,2409					
45	0,3107	0,3106	3,6280	0,0953	3,683	18,415
	0,3107					
	0,3104					
60	0,3676	0,3677	4,2521	0,1425	4,3474	21,737
	0,3680					
	0,3675					
75	0,4221	0,4230	4,8561	0,1965	4,9986	24,993
	0,4233					
	0,4237					

Keterangan : A = Absorbansi; \bar{A} = Absorbansi rata-rata; Fk = Faktor Koreksi

c. Hasil Uji Disolusi Kokristal 1:1

Tabel 11. Profil disolusi kokristal 1:1

Waktu (menit)	A	\bar{A}	Jumlah terlarut (mg/900 mL)	Fk	Jumlah kumulatif (mg/900 mL)	% terlarut (%)
15	0,3731	0,3730	4,3099	0,0478	4,3099	21,549
	0,3724					
	0,3734					
30	0,4977	0,4977	5,6729	0,1108	5,7197	28,598
	0,4979					
	0,4976					
45	0,6208	0,6209	7,0176	0,1187	7,1284	35,642
	0,6217					
	0,6192					
60	0,7208	0,7218	8,1196	0,2789	8,3083	41,541
	0,7225					
	0,7222					
75	0,7977	0,7983	8,9552	0,3784	9,2341	46,170
	0,7983					
	0,7989					

Keterangan : A = Absorbansi; \bar{A} = Absorbansi rata-rata; Fk = Faktor Koreksi

d. Hasil Uji Disolusi Kokristal 1:2

Tabel 12. Profil disolusi kokristal 1:2

Waktu (menit)	A	\bar{A}	Jumlah terlarut (mg/900 mL)	Fk	Jumlah kumulatif (mg/900 mL)	% terlarut (%)
15	0,2886	0,2897	3,4001	0,0377	3,4001	17,000
	0,2896					
	0,2908					
30	0,4270	0,4271	4,9008	0,0921	4,9385	24,692
	0,4270					
	0,4273					
45	0,5138	0,5133	5,8423	0,1570	5,9344	29,672
	0,5131					
	0,5131					

60	0,5986	0,5980	6,7674	0,2321	6,9217	34,608
	0,5971					
	0,5984					
75	0,6572	0,6551	7,3911	0,3142	7,6232	38,116
	0,6539					
	0,6542					

Keterangan : A = Absorbansi; \bar{A} = Absorbansi rata-rata; Fk = Faktor Koreksi

e. Hasil Uji Disolusi Kokristal 2:1

Tabel 13. Profil disolusi kokristal 2:1

Waktu (menit)	A	\bar{A}	Jumlah terlarut (mg/900 mL)	Fk	Jumlah kumulatif (mg/900 mL)	% terlarut (%)
15	0,4184	0,4180	4,801	0,0533	4,801	24,005
	0,4182					
	0,4175					
30	0,5893	0,5892	6,671	0,1274	6,7243	33,622
	0,5896					
	0,5887					
45	0,7357	0,7356	8,270	0,2193	8,3974	41,987
	0,7355					
	0,7356					
60	0,8392	0,8407	9,418	0,3239	9,637	48,188
	0,8378					
	0,8452					
75	0,8705	0,8696	9,734	0,4321	10,0579	50,29
	0,8702					
	0,8692					

Keterangan : A = Absorbansi; \bar{A} = Absorbansi rata-rata; Fk = Faktor Koreksi

f. Hasil Uji Disolusi Kokristal 1:0

Tabel 14. Profil disolusi kokristal 1:0

Waktu (menit)	A	\bar{A}	Jumlah terlarut (mg/900 mL)	Fk	Jumlah kumulatif (mg/900 mL)	% terlarut (%)
15	0,1224	0,1217	1,5652	0,0174	1,5652	7,826
	0,1215					
	0,1213					

30	0,1442	0,1442	1,8109	0,0375	1,8283	9,142
	0,1435					
	0,1448					
45	0,1647	0,1648	2,0359	0,0601	2,0734	10,367
	0,1648					
	0,1649					
60	0,1826	0,1828	2,2325	0,0849	2,2926	11,463
	0,1830					
	0,1828					
75	0,2061	0,2063	2,4892	0,1126	2,5741	12,871
	0,2061					
	0,2068					

Keterangan : A = Absorbansi; \bar{A} = Absorbansi rata-rata; Fk = Faktor Koreksi

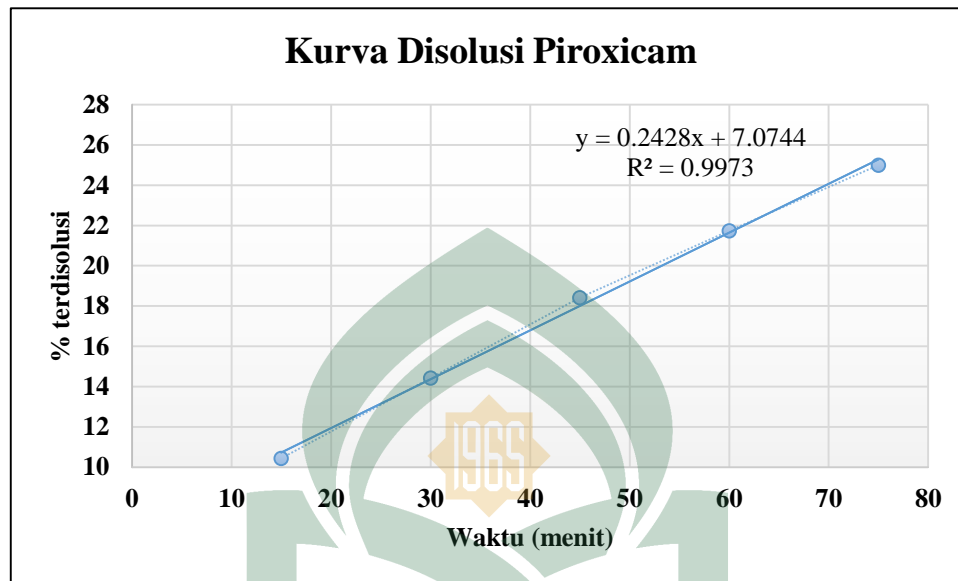
g. Nilai Koefisien Determinasi (R^2) Uji Disolusi Tiap Formula

Tabel 15. Nilai koefisien determinasi kurva disolusi tiap formula

Formula	Koefisien Determinasi
Piroxicam Standar	0,9973
1:1	0,993
1:2	0,9803
2:1	0,9536
1:0	0,9987

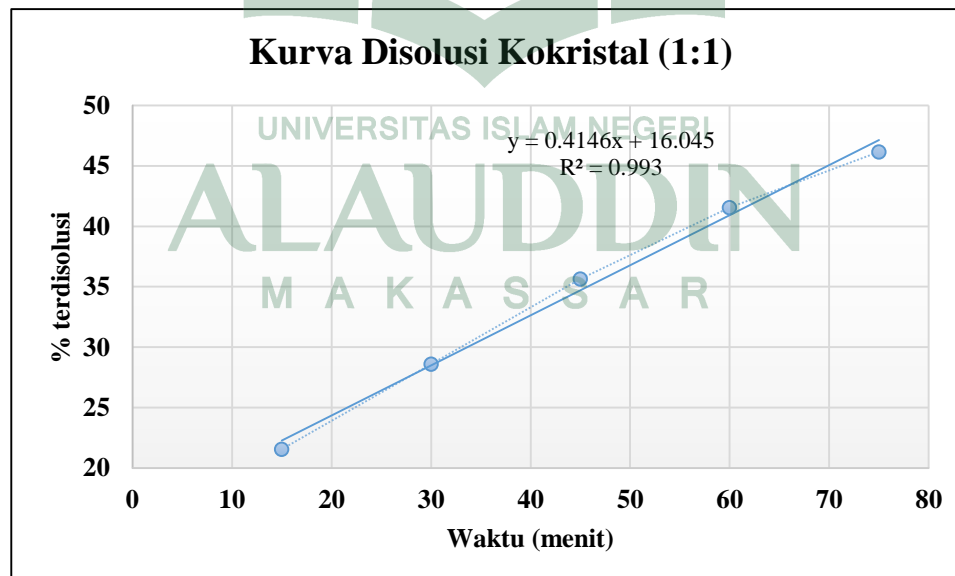
Lampiran 9. Kurva Disolusi

a. Kurva disolusi piroxicam



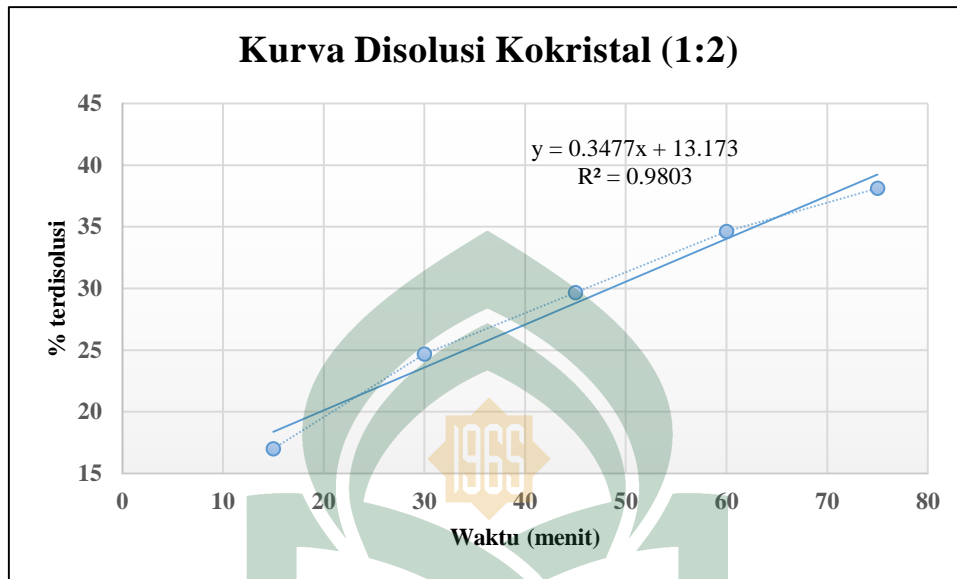
Gambar 23. Kurva disolusi piroxicam

b. Kurva disolusi kokristal 1:1



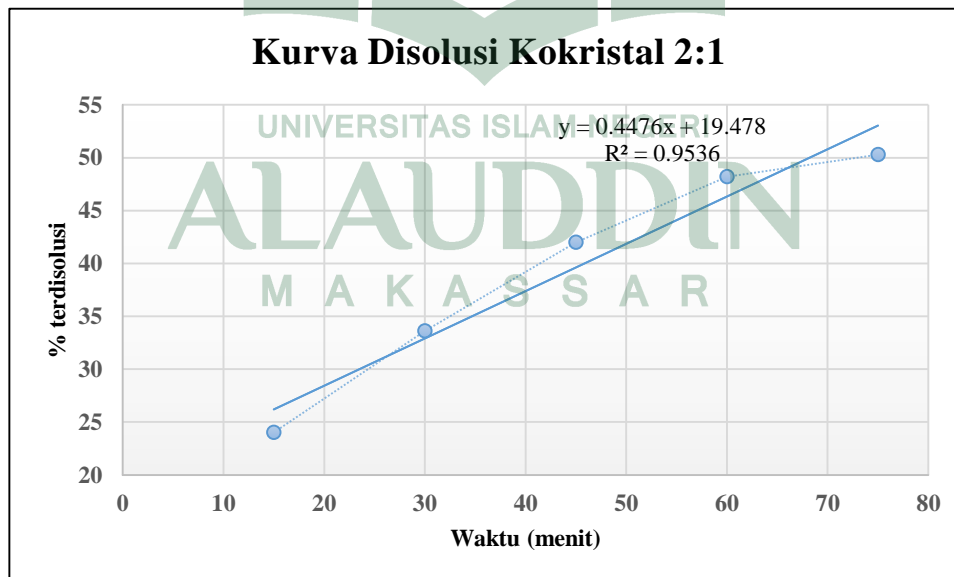
Gambar 24. Kurva disolusi kokristal (1:1)

c. Kurva disolusi kokristal 1:2



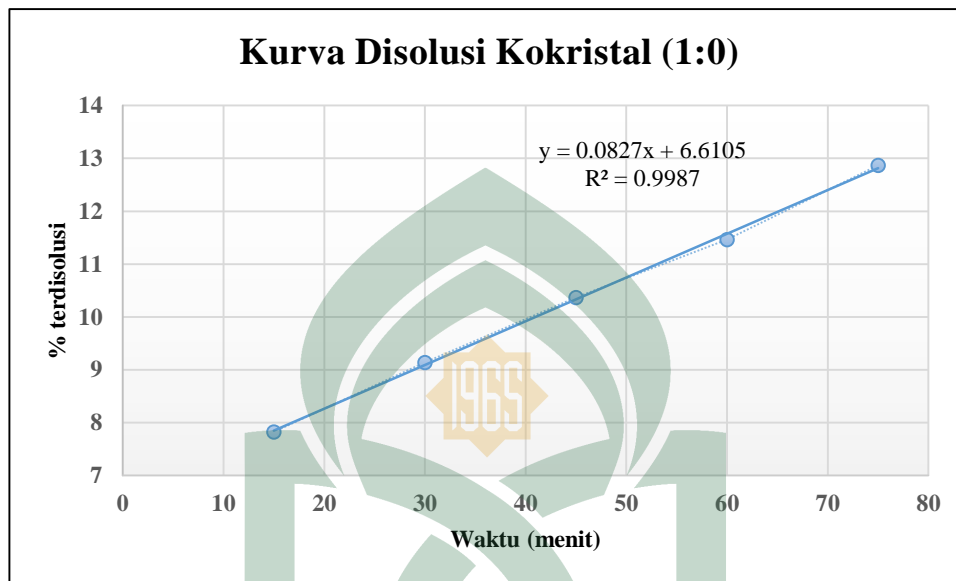
Gambar 25. Kurva disolusi kokristal (1:2)

d. Kurva disolusi kokristal 2:1



Gambar 26. Kurva disolusi kokristal (2:1)

e. Kurva disolusi kokristal 1:0



Gambar 27. Kurva disolusi kokristal (1:0)

Lampiran 10. Daftar *Peak* Difraktogram Piroxicam Standar

Tabel 16. Daftar *peak* difraktogram piroxicam standar

No.	2-theta(deg)	d(ang.)	Height(cps)	FWHM(deg)	Int. I(cps deg)	Int. W(deg)	Asym. factor
1	10.079(7)	8.769(6)	1379(68)	0.210(16)	442(36)	0.32(4)	1.5(3)
2	14.859(16)	5.957(6)	2232(86)	0.38(6)	1081(180)	0.48(10)	0.9(2)
3	15.127(6)	5.852(2)	3916(114)	0.200(14)	986(154)	0.25(5)	1.24(17)
4	15.713(4)	5.6353(14)	5699(138)	0.233(4)	1661(27)	0.292(12)	1.93(14)
5	16.175(5)	5.4751(18)	3294(105)	0.262(7)	1078(21)	0.327(17)	1.90(15)
6	16.982(6)	5.2169(18)	2389(89)	0.280(6)	835(14)	0.350(19)	2.01(17)
7	17.993(7)	4.9258(19)	996(58)	0.236(11)	326(10)	0.33(3)	1.24(16)
8	18.85(6)	4.704(15)	181(25)	0.32(10)	101(22)	0.6(2)	0.5(6)
9	19.644(8)	4.5155(18)	2896(98)	0.438(9)	1349(25)	0.47(2)	0.57(4)
10	20.277(7)	4.3759(15)	2029(82)	0.217(8)	469(18)	0.231(18)	1.7(2)
11	21.39(2)	4.150(4)	966(57)	0.40(2)	412(27)	0.43(5)	0.67(10)
12	21.655(14)	4.101(3)	933(56)	0.146(16)	146(21)	0.16(3)	1.6(7)
13	22.451(10)	3.9568(18)	1588(73)	0.342(12)	582(17)	0.37(3)	1.5(2)
14	22.967(5)	3.8691(8)	4676(125)	0.282(5)	1408(30)	0.301(14)	1.84(13)
15	23.885(7)	3.7224(10)	797(52)	0.088(10)	149(10)	0.19(2)	2.0(5)
16	24.66(3)	3.608(4)	581(44)	0.16(2)	107(12)	0.18(3)	2.9(8)
17	25.318(11)	3.5149(16)	3173(103)	0.685(18)	2408(61)	0.76(4)	0.36(3)
18	25.796(5)	3.4508(7)	6007(142)	0.237(5)	1569(54)	0.261(15)	1.40(12)
19	26.57(7)	3.352(8)	2630(94)	0.38(7)	1115(464)	0.42(19)	0.9(17)
20	26.749(14)	3.3300(17)	1764(77)	0.20(6)	390(378)	0.2(2)	1.0(5)
21	27.21(3)	3.275(4)	598(45)	0.32(14)	212(85)	0.35(17)	3(3)
22	29.82(2)	2.9936(19)	1083(60)	0.523(18)	603(24)	0.56(5)	1.11(17)
23	30.50(2)	2.929(2)	880(54)	0.32(3)	295(24)	0.34(5)	0.9(3)
24	31.02(3)	2.880(2)	715(49)	0.32(4)	243(25)	0.34(6)	1.4(6)
25	31.69(3)	2.821(3)	492(40)	0.48(3)	249(11)	0.51(6)	0.76(19)
26	32.92(2)	2.719(2)	530(42)	0.29(2)	162(9)	0.31(4)	1.7(6)

27	34.282(13)	2.6136(9)	1297(66)	0.257(9)	356(13)	0.27(2)	1.7(3)
28	35.23(3)	2.545(2)	423(38)	0.33(3)	153(16)	0.36(7)	0.7(3)
29	35.975(10)	2.4944(6)	361(35)	0.23(3)	90(11)	0.25(6)	2.7(19)
30	36.59(5)	2.454(3)	204(26)	0.23(8)	72(10)	0.35(9)	1.0(10)
31	38.257(7)	2.3506(4)	955(56)	0.29(2)	344(19)	0.36(4)	1.4(5)
32	39.84(6)	2.261(3)	300(32)	0.28(5)	90(12)	0.30(7)	1.0(8)
33	40.71(6)	2.214(3)	274(30)	0.36(5)	105(13)	0.38(9)	0.8(6)
34	42.167(16)	2.1413(8)	261(30)	0.37(5)	103(9)	0.40(8)	5(4)
35	42.87(2)	2.1080(10)	881(54)	0.243(17)	231(14)	0.26(3)	2.4(10)
36	44.51(7)	2.034(3)	338(34)	0.42(5)	152(22)	0.45(11)	1.6(10)
37	45.90(5)	1.9756(18)	338(34)	0.42(4)	160(11)	0.47(8)	0.5(2)
38	46.93(9)	1.934(3)	159(23)	0.35(9)	63(12)	0.39(13)	0.7(2)
39	47.78(3)	1.9018(10)	797(52)	0.39(2)	343(20)	0.43(5)	0.8(2)
40	53.305(13)	1.7172(4)	350(34)	0.59(4)	227(16)	0.65(11)	4(2)

Lampiran 11. Daftar *Peak* Difraktogram Asam Tartrat

Tabel 17. Daftar *peak* difraktogram asam tartrat

No.	2-theta(deg)	d(ang.)	Height(cps)	FWHM(deg)	Int. I(cps deg)	Int. W(deg)	Asym. factor
1	12.268(17)	7.209(10)	634(46)	0.353(15)	247(13)	0.39(5)	2.6(6)
2	13.938(18)	6.348(8)	603(45)	0.266(18)	237(10)	0.39(4)	1.5(6)
3	18.16(5)	4.880(14)	1039(59)	0.33(13)	367(125)	0.35(14)	0.8(9)
4	18.59(3)	4.768(7)	1822(78)	0.24(6)	459(130)	0.25(8)	1.4(9)
5	20.191(3)	4.3943(5)	108717(602)	0.3290(18)	39941(215)	0.367(4)	3.05(11)
6	20.86(2)	4.255(5)	2995(100)	0.50(4)	1720(97)	0.57(5)	0.9(2)
7	23.546(3)	3.7753(4)	26895(299)	0.276(2)	8929(51)	0.332(6)	1.23(4)
8	24.59(2)	3.617(3)	976(57)	0.31(2)	384(24)	0.39(5)	3.9(15)
9	26.82(3)	3.321(3)	552(43)	1.82(8)	1069(61)	1.9(3)	0.20(6)
10	27.656(8)	3.2228(9)	6221(144)	0.341(7)	2258(78)	0.36(2)	2.4(3)
11	28.028(10)	3.1809(11)	1332(67)	0.23(4)	330(43)	0.25(4)	2.2(15)
12	31.968(9)	2.7973(8)	397(36)	0.28(5)	124(20)	0.31(8)	0.22(14)
13	32.800(5)	2.7282(4)	7306(156)	0.270(3)	2201(31)	0.301(11)	1.42(10)
14	33.62(2)	2.6635(19)	537(42)	0.29(3)	174(14)	0.32(5)	4.1(16)
15	35.681(8)	2.5143(6)	2946(99)	0.248(6)	827(16)	0.281(15)	1.27(16)
16	37.187(12)	2.4158(7)	1417(69)	0.307(14)	485(24)	0.34(3)	4.2(12)
17	37.488(7)	2.3971(4)	4804(127)	0.271(7)	1451(31)	0.302(14)	1.05(12)
18	40.153(9)	2.2439(5)	3373(106)	0.259(8)	1007(20)	0.298(15)	1.12(14)
19	40.933(7)	2.2029(3)	7221(155)	0.243(5)	2051(27)	0.284(10)	1.76(19)
20	41.91(5)	2.154(2)	423(38)	0.22(4)	106(14)	0.25(5)	0.8(7)
21	43.402(9)	2.0832(4)	1434(69)	0.302(12)	533(15)	0.37(3)	2.5(4)
22	44.181(18)	2.0482(8)	1061(59)	0.273(14)	340(13)	0.32(3)	1.4(4)
23	45.095(8)	2.0088(3)	434(38)	0.23(3)	113(10)	0.26(5)	1.1(7)
24	48.25(12)	1.884(5)	169(24)	1.14(11)	205(27)	1.2(3)	0.9(4)
25	54.53(4)	1.6813(12)	353(34)	0.21(6)	101(12)	0.29(6)	1.2(11)
26	55.363(13)	1.6581(3)	934(56)	0.209(18)	265(9)	0.28(3)	1.2(3)

27	56.30(3)	1.6328(7)	356(34)	0.30(4)	176(12)	0.50(8)	0.44(16)
28	62.53(5)	1.4842(10)	289(31)	0.33(4)	110(9)	0.38(7)	0.8(5)
29	64.58(2)	1.4419(4)	229(28)	0.33(6)	141(15)	0.61(14)	0.2(2)



Lampiran 12. Daftar *Peak* Difraktogram Kokristal 2:1

Tabel 18. Daftar *peak* difraktogram kokristal 2:1

No.	2-theta(deg)	d(ang.)	Height(cps)	FWHM(deg)	Int. I(cps deg)	Int. W(deg)	Asym. factor
1	10.175(7)	8.686(6)	1095(60)	0.193(10)	301(21)	0.28(3)	1.7(3)
2	14.954(18)	5.919(7)	2374(89)	0.45(2)	1316(85)	0.55(6)	0.78(10)
3	15.205(6)	5.822(2)	3601(110)	0.177(9)	778(70)	0.22(3)	1.22(19)
4	15.797(4)	5.6053(16)	4763(126)	0.225(4)	1313(21)	0.276(12)	2.00(17)
5	16.253(5)	5.4490(18)	3526(108)	0.261(6)	1129(21)	0.320(16)	1.82(15)
6	17.070(6)	5.1902(19)	2424(90)	0.278(6)	827(16)	0.341(19)	2.2(2)
7	18.122(17)	4.891(5)	903(55)	0.20(2)	280(14)	0.31(3)	2.4(11)
8	19.780(9)	4.485(2)	3767(112)	0.36(12)	1435(510)	0.38(15)	1.0(7)
9	20.109(3)	4.4120(7)	12553(205)	0.190(19)	2544(477)	0.20(4)	1.7(3)
10	20.352(12)	4.360(3)	1892(79)	0.21(4)	423(81)	0.22(5)	1.2(6)
11	20.93(2)	4.242(5)	451(39)	0.20(2)	96(7)	0.21(3)	4(3)
12	21.737(4)	4.0851(8)	962(57)	0.378(13)	387(12)	0.40(4)	4.9(12)
13	22.551(11)	3.9394(19)	1447(69)	0.287(11)	442(15)	0.31(2)	1.4(2)
14	23.055(5)	3.8545(9)	4054(116)	0.269(5)	1159(16)	0.286(12)	1.64(14)
15	23.580(5)	3.7699(8)	4677(125)	0.227(4)	1131(28)	0.242(12)	2.7(3)
16	23.98(3)	3.708(5)	443(38)	0.32(6)	152(22)	0.34(8)	4(2)
17	24.72(3)	3.598(4)	395(36)	0.22(3)	90(10)	0.23(5)	1.6(9)
18	25.409(14)	3.5026(19)	2536(92)	0.74(2)	1998(64)	0.79(5)	0.29(3)
19	25.884(4)	3.4393(5)	7836(162)	0.214(3)	1788(56)	0.228(12)	1.27(9)
20	26.816(7)	3.3219(9)	3778(112)	0.346(8)	1390(62)	0.37(3)	2.7(3)
21	27.39(3)	3.253(4)	975(57)	0.77(7)	804(64)	0.82(11)	1.4(3)
22	29.911(18)	2.9848(17)	1102(61)	0.435(16)	510(17)	0.46(4)	1.07(16)
23	30.60(2)	2.9194(19)	856(53)	0.260(18)	237(12)	0.28(3)	1.0(3)
24	31.12(3)	2.872(3)	557(43)	0.28(3)	164(13)	0.30(5)	1.4(6)
25	31.72(4)	2.819(4)	344(34)	0.42(4)	154(11)	0.45(8)	0.27(15)
26	32.764(16)	2.7311(13)	1061(59)	0.342(14)	387(14)	0.36(3)	0.57(11)

27	34.362(17)	2.6077(13)	1146(62)	0.196(12)	240(14)	0.21(2)	1.2(4)
28	35.62(5)	2.518(3)	389(36)	0.42(4)	174(19)	0.45(9)	2.6(15)
29	36.05(3)	2.4891(18)	353(34)	0.13(3)	48(9)	0.14(4)	2(2)
30	37.51(2)	2.3958(14)	934(56)	0.21(5)	357(17)	0.38(4)	2.1(13)
31	38.337(8)	2.3459(5)	761(50)	0.25(2)	220(18)	0.29(4)	0.9(5)
32	40.09(3)	2.2471(15)	633(46)	0.38(2)	257(14)	0.41(5)	1.5(4)
33	40.87(3)	2.2064(13)	722(49)	0.27(2)	211(12)	0.29(4)	1.4(5)
34	42.23(4)	2.138(2)	272(30)	0.42(4)	123(8)	0.45(8)	2.5(11)
35	42.90(2)	2.1063(11)	729(49)	0.241(19)	187(11)	0.26(3)	0.8(3)
36	43.358(19)	2.0852(9)	710(49)	0.18(2)	137(10)	0.19(3)	1.4(6)
37	44.18(3)	2.0482(13)	271(30)	0.20(5)	59(12)	0.22(7)	0.3(2)
38	44.641(14)	2.0282(6)	379(36)	0.28(4)	114(10)	0.30(5)	0.8(6)
39	46.07(4)	1.9685(17)	236(28)	0.46(4)	136(9)	0.58(11)	0.8(3)
40	47.051(19)	1.9298(7)	163(23)	0.31(6)	62(8)	0.38(10)	0.9(7)
41	47.89(2)	1.8977(9)	681(48)	0.377(19)	322(14)	0.47(5)	0.71(19)
42	53.39(5)	1.7145(15)	386(36)	0.44(5)	255(12)	0.66(9)	2.4(15)

Lampiran 13. Data Kristalografi Piroxicam, Asam Tartrat, dan Kokristal 2:1

Tabel 19. Data kristalografi piroxicam, asam tartrat, dan kokristal 2:1

Bahan	a (Å)	b (Å)	c (Å)	α (°)	β (°)	γ (°)
Piroxicam	4,547982	5,216467	5,644672	90,00	90,00	90,00
Piroxicam	10,46029	10,46029	17,58217	90,00	90,00	120,00
Asam Tartrat	3,545729	3,545729	3,545729	90,00	90,00	90,00
Asam Tartrat	8,908818	8,908818	24,51911	90,00	90,00	120,00
Kokristal 2:1	4,519815	5,291992	5,623468	90,00	90,00	90,00
Kokristal 2:1	10,43279	10,43279	17,47525	90,00	90,00	120,00
Kokristal 2:1	6,047305	6,047305	10,20541	90,00	90,00	90,00



Lampiran 14. Perhitungan Larutan Baku

a. Perhitungan larutan stok piroxicam

Dibuat konsentrasi 100 bpj dalam 100 mL (0,1 L)

$$\text{bpj} = \frac{\text{massa (mg)}}{\text{volume (L)}}$$

$$100 \text{ bpj} = \frac{\text{massa (mg)}}{0,1 \text{ L}}$$

$$\text{massa} = 10 \text{ mg}$$

b. Perhitungan pengenceran

3 bpj, dibuat dalam 10 mL

$$V_1 \times N_1 = V_2 \times N_2$$

$$V_1 \times 100 \text{ bpj} = 10 \text{ mL} \times 3 \text{ bpj}$$

$$V_1 = 0,3 \text{ mL}$$

5 bpj, dibuat dalam 10 mL

$$V_1 \times N_1 = V_2 \times N_2$$

$$V_1 \times 100 \text{ bpj} = 10 \text{ mL} \times 5 \text{ bpj}$$

$$V_1 = 0,5 \text{ mL}$$

7 bpj, dibuat dalam 10 mL

$$V_1 \times N_1 = V_2 \times N_2$$

$$V_1 \times 100 \text{ bpj} = 10 \text{ mL} \times 7 \text{ bpj}$$

$$V_1 = 0,7 \text{ mL}$$

9 bpj, dibuat dalam 10 mL

$$V_1 \times N_1 = V_2 \times N_2$$

$$V_1 \times 100 \text{ bpj} = 10 \text{ mL} \times 9 \text{ bpj}$$

$$V_1 = 0,9 \text{ mL}$$

11 bpj, dibuat dalam 10 mL

$$V_1 \times N_1 = V_2 \times N_2$$

$$V_1 \times 100 \text{ bpj} = 10 \text{ mL} \times 11 \text{ bpj}$$

$$V_1 = 1,1 \text{ mL}$$



Lampiran 15. Perhitungan Perbandingan Equimolar Piroxicam-Asam Tartrat

$$n = \frac{m}{Mr}$$

n = jumlah zat (mmol),

m = massa zat (mg),

Mr = massa molekul relatif zat (mg/mmol)

Mr piroxicam = 331,3; Mr asam tartrat = 150,09

a. Perbandingan molar 1:1 (piroxicam : asam tartrat = 2:2)

Piroxicam:

$$2 \text{ mmol} = \frac{m}{331,3}$$

$$m = 662,6 \text{ mg}$$

Asam tartrat:

$$2 \text{ mmol} = \frac{m}{150,09}$$

$$m = 300,18 \text{ mg}$$

b. Perbandingan molar 1:2 (piroxicam : asam tartrat = 2:4)

Piroxicam:

$$2 \text{ mmol} = \frac{m}{331,3}$$

$$m = 662,6 \text{ mg}$$

Asam tartrat:

$$4 \text{ mmol} = \frac{m}{105,09}$$

$$m = 600,32 \text{ mg}$$

- c. Perbandingan molar 1:2 (piroxicam : asam tartrat = 4:2)

Piroxicam:

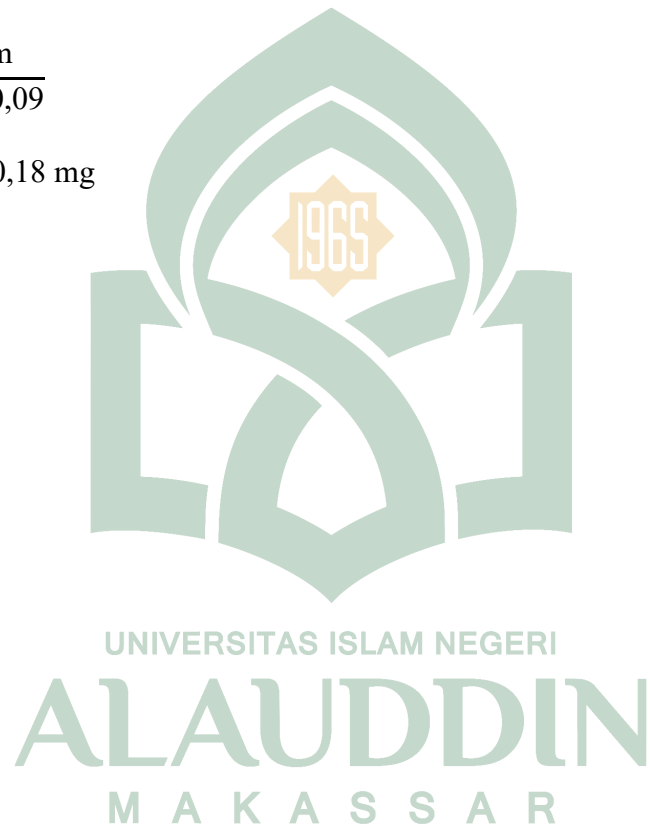
$$4 \text{ mmol} = \frac{m}{331,3}$$

$$m = 1325,2 \text{ mg}$$

Asam tartrat:

$$2 \text{ mmol} = \frac{m}{150,09}$$

$$m = 300,18 \text{ mg}$$



Lampiran 16. Perhitungan Penimbangan Bahan Uji Disolusi

Bobot setara Piroxicam = 20 mg

$$\text{a. Kokristal 1:1} = \frac{\text{Bobot setara piroxicam}}{\text{Bobot piroxicam dalam kokristal}} \times \text{Bobot kokristal}$$

$$= \frac{20 \text{ mg}}{662,6 \text{ mg}} \times 962,78 \text{ mg}$$

$$= 29,06 \text{ mg.}$$

$$\text{b. Kokristal 1:2} = \frac{\text{Bobot setara piroxicam}}{\text{Bobot piroxicam dalam kokristal}} \times \text{Bobot kokristal}$$

$$= \frac{20 \text{ mg}}{662,6 \text{ mg}} \times 1262,92 \text{ mg}$$

$$= 38,12 \text{ mg.}$$

$$\text{c. Kokristal 2:1} = \frac{\text{Bobot setara piroxicam}}{\text{Bobot piroxicam dalam kokristal}} \times \text{Bobot kokristal}$$

$$= \frac{20 \text{ mg}}{1325,2 \text{ mg}} \times 1625,38 \text{ mg}$$

$$= 24,53 \text{ mg.}$$

$$\text{d. Kokristal 1:0} = \frac{\text{Bobot setara piroxicam}}{\text{Bobot piroxicam dalam kokristal}} \times \text{Bobot kokristal}$$

$$= \frac{20 \text{ mg}}{662,6 \text{ mg}} \times 662,6 \text{ mg}$$

$$= 20 \text{ mg.}$$

Lampiran 17. Perhitungan Konsentrasi Terlarut pada Uji Disolusi

Perhitungan konsentrasi dalam 1000 mL

Persamaan regresi linier piroxicam:

$$y = ax + b \longrightarrow y = 0,0824x - 0,0216$$

$$a = 0,0824; b = - 0,0216$$

y = absorbansi (A), x = konsentrasi (C)

$$\text{Konsentrasi} = \frac{\text{Absorbansi}-b}{a}$$

a. Piroxicam

1. Piroxicam pada menit ke-15

$$\text{Konsentrasi dalam 1000 mL} = \frac{0,1694 - (-0,0216)}{0,0824} = 2,318 \text{ mg}$$

$$\text{Konsentrasi dalam 900 mL} = \frac{2,318 \text{ mg}}{1000 \text{ mL}} \times 900 \text{ mL} = 2,0862 \text{ mg}$$

2. Piroxicam pada menit ke-30

$$\text{Konsentrasi dalam 900 mL} = \frac{0,2406 - (-0,0216)}{0,0824} \times \left(\frac{900 \text{ mL}}{1000 \text{ mL}} \right) = 2,8638 \text{ mg}$$

3. Piroxicam pada menit ke-45

$$\text{Konsentrasi dalam 900 mL} = \frac{0,3106 - (-0,0216)}{0,0824} \times \left(\frac{900 \text{ mL}}{1000 \text{ mL}} \right) = 3,628 \text{ mg}$$

4. Piroxicam pada menit ke-60

$$\text{Konsentrasi dalam 900 mL} = \frac{0,3677 - (-0,0216)}{0,0824} \times \left(\frac{900 \text{ mL}}{1000 \text{ mL}} \right) = 4,2521 \text{ mg}$$

5. Piroxicam pada menit ke-75

$$\text{Konsentrasi dalam 900 mL} = \frac{0,4230 - (-0,0216)}{0,0824} \times \left(\frac{900 \text{ mL}}{1000 \text{ mL}} \right) = 4,8561 \text{ mg}$$

b. Kokristal 1:1

1. Menit ke-15

$$\text{Konsentrasi dalam 900 mL} = \frac{0,3730 - (-0,0216)}{0,0824} \times \left(\frac{900 \text{ mL}}{1000 \text{ mL}} \right) = 4,3099 \text{ mg}$$

2. Menit ke-30

$$\text{Konsentrasi dalam 900 mL} = \frac{0,4977 - (-0,0216)}{0,0824} \times \left(\frac{900 \text{ mL}}{1000 \text{ mL}} \right) = 5,6729 \text{ mg}$$

3. Menit ke-45

$$\text{Konsentrasi dalam 900 mL} = \frac{0,6209 - (-0,0216)}{0,0824} \times \left(\frac{900 \text{ mL}}{1000 \text{ mL}} \right) = 7,0176 \text{ mg}$$

4. Menit ke-60

$$\text{Konsentrasi dalam 900 mL} = \frac{0,7218 - (-0,0216)}{0,0824} \times \left(\frac{900 \text{ mL}}{1000 \text{ mL}} \right) = 8,1196 \text{ mg}$$

5. Menit ke-75

$$\text{Konsentrasi dalam 900 mL} = \frac{0,7983 - (-0,0216)}{0,0824} \times \left(\frac{900 \text{ mL}}{1000 \text{ mL}} \right) = 8,9552 \text{ mg}$$

c. Kokristal 1:2

1. Menit ke-15

$$\text{Konsentrasi dalam 900 mL} = \frac{0,2897 - (-0,0216)}{0,0824} \times \left(\frac{900 \text{ mL}}{1000 \text{ mL}} \right) = 3,4001 \text{ mg}$$

2. Menit ke-30

$$\text{Konsentrasi dalam 900 mL} = \frac{0,4271 - (-0,0216)}{0,0824} \times \left(\frac{900 \text{ mL}}{1000 \text{ mL}} \right) = 4,9008 \text{ mg}$$

3. Menit ke-45

$$\text{Konsentrasi dalam 900 mL} = \frac{0,5133 - (-0,0216)}{0,0824} \times \left(\frac{900 \text{ mL}}{1000 \text{ mL}} \right) = 5,8423 \text{ mg}$$

4. Menit ke-60

$$\text{Konsentrasi dalam 900 mL} = \frac{0,5980 - (-0,0216)}{0,0824} \times \left(\frac{900 \text{ mL}}{1000 \text{ mL}} \right) = 6,7674 \text{ mg}$$

5. Menit ke-75

$$\text{Konsentrasi dalam 900 mL} = \frac{0,6551 - (-0,0216)}{0,0824} \times \left(\frac{900 \text{ mL}}{1000 \text{ mL}} \right) = 7,3911 \text{ mg}$$

d. Kokristal 2:1

1. Menit ke-15

$$\text{Konsentrasi dalam 900 mL} = \frac{0,4180 - (-0,0216)}{0,0824} \times \left(\frac{900 \text{ mL}}{1000 \text{ mL}} \right) = 4,801 \text{ mg}$$

2. Menit ke-30

$$\text{Konsentrasi dalam 900 mL} = \frac{0,5892 - (-0,0216)}{0,0824} \times \left(\frac{900 \text{ mL}}{1000 \text{ mL}} \right) = 6,671 \text{ mg}$$

3. Menit ke-45

$$\text{Konsentrasi dalam 900 mL} = \frac{0,7356 - (-0,0216)}{0,0824} \times \left(\frac{900 \text{ mL}}{1000 \text{ mL}} \right) = 8,270 \text{ mg}$$

4. Menit ke-60

$$\text{Konsentrasi dalam 900 mL} = \frac{0,8407 - (-0,0216)}{0,0824} \times \left(\frac{900 \text{ mL}}{1000 \text{ mL}} \right) = 9,418 \text{ mg}$$

5. Menit ke-75

$$\text{Konsentrasi dalam 900 mL} = \frac{0,8696 - (-0,0216)}{0,0824} \times \left(\frac{900 \text{ mL}}{1000 \text{ mL}} \right) = 9,734 \text{ mg}$$

e. Kokristal 1:0

1. Menit ke-15

$$\text{Konsentrasi dalam 900 mL} = \frac{0,1217 - (-0,0216)}{0,0824} \times \left(\frac{900 \text{ mL}}{1000 \text{ mL}} \right) = 1,5652 \text{ mg}$$

2. Menit ke-30

$$\text{Konsentrasi dalam 900 mL} = \frac{0,1442 - (-0,0216)}{0,0824} \times \left(\frac{900 \text{ mL}}{1000 \text{ mL}} \right) = 1,8109 \text{ mg}$$

3. Menit ke-45

$$\text{Konsentrasi dalam 900 mL} = \frac{0,1648 - (-0,0216)}{0,0824} \times \left(\frac{900 \text{ mL}}{1000 \text{ mL}} \right) = 2,0359 \text{ mg}$$

4. Menit ke-60

$$\text{Konsentrasi dalam 900 mL} = \frac{0,1828 - (-0,0216)}{0,0824} \times \left(\frac{900 \text{ mL}}{1000 \text{ mL}} \right) = 2,2325 \text{ mg}$$

5. Menit ke-75

$$\text{Konsentrasi dalam 900 mL} = \frac{0,2063 - (-0,0216)}{0,0824} \times \left(\frac{900 \text{ mL}}{1000 \text{ mL}} \right) = 2,4892 \text{ mg}$$

Lampiran 18. Perhitungan Faktor Koreksi

$$Fk = \frac{10 \text{ mL}}{900 \text{ mL}} \times C \text{ dalam } 900 \text{ mL} + Fk \text{ menit sebelumnya}$$

a. Piroxicam

1. Menit ke-15

$$Fk = \frac{10 \text{ mL}}{900 \text{ mL}} \times 2,0862 \text{ mg} + 0 = 0,0232$$

2. Menit ke-30

$$Fk = \frac{10 \text{ mL}}{900 \text{ mL}} \times 2,8638 \text{ mg} + 0,0232 = 0,05502$$

3. Menit ke-45

$$Fk = \frac{10 \text{ mL}}{900 \text{ mL}} \times 3,6280 \text{ mg} + 0,05502 = 0,0953$$

4. Menit ke-60

$$Fk = \frac{10 \text{ mL}}{900 \text{ mL}} \times 4,2521 \text{ mg} + 0,0953 = 0,1425$$

5. Menit ke-75

$$Fk = \frac{10 \text{ mL}}{900 \text{ mL}} \times 4,8561 \text{ mg} + 0,1425 = 0,1965$$

b. Kokristal 1:1

1. Menit ke-15

$$Fk = \frac{10 \text{ mL}}{900 \text{ mL}} \times 4,3099 \text{ mg} + 0 = 0,0478$$

2. Menit ke-30

$$Fk = \frac{10 \text{ mL}}{900 \text{ mL}} \times 5,6718 \text{ mg} + 0,0478 = 0,1108$$

3. Menit ke-45

$$Fk = \frac{10 \text{ mL}}{900 \text{ mL}} \times 7,0176 \text{ mg} + 0,1108 = 0,1887$$

4. Menit ke-60

$$F_k = \frac{10 \text{ mL}}{900 \text{ mL}} \times 8,1196 \text{ mg} + 0,1887 = 0,2789$$

5. Menit ke-75

$$F_k = \frac{10 \text{ mL}}{900 \text{ mL}} \times 8,9552 \text{ mg} + 0,2789 = 0,3784$$

c. Kokristal 1:2

1. Menit ke-15

$$F_k = \frac{10 \text{ mL}}{900 \text{ mL}} \times 3,4001 \text{ mg} + 0 = 0,0377$$

2. Menit ke-30

$$F_k = \frac{10 \text{ mL}}{900 \text{ mL}} \times 4,9008 \text{ mg} + 0,0377 = 0,0921$$

3. Menit ke-45

$$F_k = \frac{10 \text{ mL}}{900 \text{ mL}} \times 5,8423 \text{ mg} + 0,0921 = 0,1570$$

4. Menit ke-60

$$F_k = \frac{10 \text{ mL}}{900 \text{ mL}} \times 6,7647 \text{ mg} + 0,1570 = 0,2321$$

5. Menit ke-75

$$F_k = \frac{10 \text{ mL}}{900 \text{ mL}} \times 7,3911 \text{ mg} + 0,2321 = 0,3142$$

d. Kokristal 2:1

1. Menit ke-15

$$F_k = \frac{10 \text{ mL}}{900 \text{ mL}} \times 4,801 \text{ mg} + 0 = 0,0533$$

2. Menit ke-30

$$F_k = \frac{10 \text{ mL}}{900 \text{ mL}} \times 6,671 \text{ mg} + 0,0533 = 0,1274$$

3. Menit ke-45

$$Fk = \frac{10 \text{ mL}}{900 \text{ mL}} \times 8,270 \text{ mg} + 0,1274 = 0,2193$$

4. Menit ke-60

$$Fk = \frac{10 \text{ mL}}{900 \text{ mL}} \times 9,418 \text{ mg} + 0,2193 = 0,3239$$

5. Menit ke-75

$$Fk = \frac{10 \text{ mL}}{900 \text{ mL}} \times 9,734 \text{ mg} + 0,3239 = 0,4321$$

e. Kokristal 1:0

1. Menit ke-15

$$Fk = \frac{10 \text{ mL}}{900 \text{ mL}} \times 1,5652 \text{ mg} + 0 = 0,0174$$

2. Menit ke-30

$$Fk = \frac{10 \text{ mL}}{900 \text{ mL}} \times 1,8109 \text{ mg} + 0,0174 = 0,0375$$

3. Menit ke-45

$$Fk = \frac{10 \text{ mL}}{900 \text{ mL}} \times 2,0359 \text{ mg} + 0,0375 = 0,0601$$

4. Menit ke-60

$$Fk = \frac{10 \text{ mL}}{900 \text{ mL}} \times 2,2325 \text{ mg} + 0,0601 = 0,0849$$

5. Menit ke-75

$$Fk = \frac{10 \text{ mL}}{900 \text{ mL}} \times 2,4892 \text{ mg} + 0,0849 = 0,1126$$

Lampiran 19. Perhitungan Jumlah Kumulatif Zat Terlarut

Jumlah kumulatif = Jumlah terlarut (mg/900 mL) + Fk menit sebelumnya

a. Piroxicam

1. Menit ke-15

$$\text{Jumlah kumulatif} = 2,0862 \text{ mg} + 0 = 2,0862 \text{ mg}$$

2. Menit ke-30

$$\text{Jumlah kumulatif} = 2,8638 \text{ mg} + 0,0232 = 2,8870 \text{ mg}$$

3. Menit ke-45

$$\text{Jumlah kumulatif} = 3,6280 \text{ mg} + 0,0550 = 3,6830 \text{ mg}$$

4. Menit ke-60

$$\text{Jumlah kumulatif} = 4,3474 \text{ mg} + 0,0953 = 4,3474 \text{ mg}$$

5. Menit ke-75

$$\text{Jumlah kumulatif} = 4,9986 \text{ mg} + 0,1425 = 4,9986 \text{ mg}$$

b. Kokristal 1:1

1. Menit ke-15

$$\text{Jumlah kumulatif} = 4,3099 \text{ mg} + 0 = 4,3099 \text{ mg}$$

2. Menit ke-30

$$\text{Jumlah kumulatif} = 5,6719 \text{ mg} + 0,4780 = 5,7197 \text{ mg}$$

3. Menit ke-45

$$\text{Jumlah kumulatif} = 7,0176 \text{ mg} + 0,1108 = 7,1284 \text{ mg}$$

4. Menit ke-60

$$\text{Jumlah kumulatif} = 8,1196 \text{ mg} + 0,1187 = 8,3083 \text{ mg}$$

5. Menit ke-75

$$\text{Jumlah kumulatif} = 8,9552 \text{ mg} + 0,2789 = 9,2341 \text{ mg}$$

c. Kokristal 1:2

1. Menit ke-15

$$\text{Jumlah kumulatif} = 3,4001 \text{ mg} + 0 = 3,4001 \text{ mg}$$

2. Menit ke-30

Jumlah kumulatif $4,9008 \text{ mg} + 0,0377 = 4,9385 \text{ mg}$

3. Menit ke-45

Jumlah kumulatif $= 5,8423 \text{ mg} + 0,0921 = 5,9344 \text{ mg}$

4. Menit ke-60

Jumlah kumulatif $= 6,7647 \text{ mg} + 0,1570 = 6,9217 \text{ mg}$

5. Menit ke-75

Jumlah kumulatif $= 7,3911 \text{ mg} + 0,2321 = 7,6232 \text{ mg}$

d. Kokristal 2:1

1. Menit ke-15

Jumlah kumulatif $= 4,801 \text{ mg} + 0 = 4,801 \text{ mg}$

2. Menit ke-30

Jumlah kumulatif $= 6,671 \text{ mg} + 0,0533 = 6,7243 \text{ mg}$

3. Menit ke-45

Jumlah kumulatif $= 8,270 \text{ mg} + 0,1274 = 8,3974 \text{ mg}$

4. Menit ke-60

Jumlah kumulatif $= 9,418 \text{ mg} + 0,2193 = 9,637 \text{ mg}$

5. Menit ke-75

Jumlah kumulatif $= 9,734 \text{ mg} + 0,3239 = 10,0579 \text{ mg}$

e. Kokristal 1:0

1. Menit ke-15

Jumlah kumulatif $= 1,5652 \text{ mg} + 0 = 1,5652 \text{ mg}$

2. Menit ke-30

Jumlah kumulatif $= 1,8109 \text{ mg} + 0,0174 = 1,8283 \text{ mg}$

3. Menit ke-45

Jumlah kumulatif $= 2,0359 \text{ mg} + 0,0375 = 2,0734 \text{ mg}$

4. Menit ke-60

Jumlah kumulatif $= 2,2325 \text{ mg} + 0,0601 = 2,2926 \text{ mg}$

5. Menit ke-75

Jumlah kumulatif $= 2,4892 \text{ mg} + 0,0849 = 2,5741 \text{ mg}$

Lampiran 20. Perhitungan Persentase Terlarut

Bobot setara piroxicam = 20 mg

$$\% \text{ terlarut} = \frac{\text{Jumlah kumulatif zat terlarut}}{\text{bobot setara piroxicam}} \times 100 \%$$

a. Piroxicam

1. Menit ke-15

$$\% \text{ terlarut} = \frac{2,0862 \text{ mg}}{20 \text{ mg}} \times 100 \% = 10,431 \%$$

2. Menit ke-30

$$\% \text{ terlarut} = \frac{2,887 \text{ mg}}{20 \text{ mg}} \times 100 \% = 14,435 \%$$

3. Menit ke-45

$$\% \text{ terlarut} = \frac{3,6830 \text{ mg}}{20 \text{ mg}} \times 100 \% = 18,415 \%$$

4. Menit ke-60

$$\% \text{ terlarut} = \frac{4,3474 \text{ mg}}{20 \text{ mg}} \times 100 \% = 21,737 \%$$

5. Menit ke-75

$$\% \text{ terlarut} = \frac{4,9986 \text{ mg}}{20 \text{ mg}} \times 100 \% = 24,993 \%$$

b. Kokristal 1:1

1. Menit ke-15

$$\% \text{ terlarut} = \frac{4,3099 \text{ mg}}{20 \text{ mg}} \times 100 \% = 21,549 \%$$

2. Menit ke-30

$$\% \text{ terlarut} = \frac{5,7197 \text{ mg}}{20 \text{ mg}} \times 100 \% = 28,598 \%$$

3. Menit ke-45

$$\% \text{ terlarut} = \frac{7,1284 \text{ mg}}{20 \text{ mg}} \times 100 \% = 35,642 \%$$

4. Menit ke-60

$$\% \text{ terlarut} = \frac{8,3083 \text{ mg}}{20 \text{ mg}} \times 100 \% = 41,541 \%$$

5. Menit ke-75

$$\% \text{ terlarut} = \frac{9,2341 \text{ mg}}{20 \text{ mg}} \times 100 \% = 46,170 \%$$

c. Kokristal 1:2

1. Menit ke-15

$$\% \text{ terlarut} = \frac{3,4001 \text{ mg}}{20 \text{ mg}} \times 100 \% = 17,000 \%$$

2. Menit ke-30

$$\% \text{ terlarut} = \frac{4,9385 \text{ mg}}{20 \text{ mg}} \times 100 \% = 24,692 \%$$

3. Menit ke-45

$$\% \text{ terlarut} = \frac{5,9344 \text{ mg}}{20 \text{ mg}} \times 100 \% = 29,672 \%$$

4. Menit ke-60

$$\% \text{ terlarut} = \frac{6,9217 \text{ mg}}{20 \text{ mg}} \times 100 \% = 34,608 \%$$

5. Menit ke-75

$$\% \text{ terlarut} = \frac{7,6232 \text{ mg}}{20 \text{ mg}} \times 100 \% = 38,116 \%$$

d. Kokristal 2:1

1. Menit ke-15

$$\% \text{ terlarut} = \frac{4,8010 \text{ mg}}{20 \text{ mg}} \times 100 \% = 24,005 \%$$

2. Menit ke-30

$$\% \text{ terlarut} = \frac{6,7243 \text{ mg}}{20 \text{ mg}} \times 100 \% = 33,622 \%$$

3. Menit ke-45

$$\% \text{ terlarut} = \frac{8,3974 \text{ mg}}{20 \text{ mg}} \times 100 \% = 41,987 \%$$

4. Menit ke-60

$$\% \text{ terlarut} = \frac{9,6370 \text{ mg}}{20 \text{ mg}} \times 100 \% = 48,188 \%$$

5. Menit ke-75

$$\% \text{ terlarut} = \frac{10,0579 \text{ mg}}{20 \text{ mg}} \times 100 \% = 50,290 \%$$

e. Kokristal 1:0

1. Menit ke-15

$$\% \text{ terlarut} = \frac{1,5652 \text{ mg}}{20 \text{ mg}} \times 100 \% = 7,826 \%$$

2. Menit ke-30

$$\% \text{ terlarut} = \frac{1,8109 \text{ mg}}{20 \text{ mg}} \times 100 \% = 9,142 \%$$

3. Menit ke-45

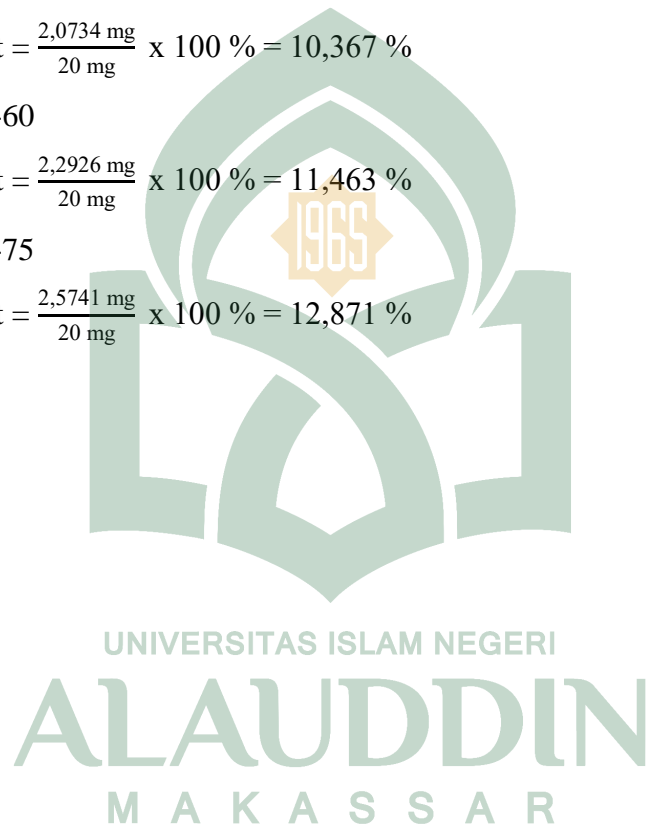
$$\% \text{ terlarut} = \frac{2,0734 \text{ mg}}{20 \text{ mg}} \times 100 \% = 10,367 \%$$

4. Menit ke-60

$$\% \text{ terlarut} = \frac{2,2926 \text{ mg}}{20 \text{ mg}} \times 100 \% = 11,463 \%$$

5. Menit ke-75

$$\% \text{ terlarut} = \frac{2,5741 \text{ mg}}{20 \text{ mg}} \times 100 \% = 12,871 \%$$



Lampiran 21. Sertifikat Analisis Piroxicam

REVIEWED

精华制药集团南通有限公司检验报告
NANTONG JINGHUA PHARMACEUTICAL CO.LTD.
CERTIFICATE OF ANALYSIS
 APIs.ADD:2-02# Crossroad Between 3 Haibin Road and 2 Tonghai Road,Yantai Economic
 Development Zone,Rudong,Nantong Jiangsu China,226407
 Tel:86-513-85609405/85609406

吡罗昔康
PIROXICAM

Batch No.	PRX2016038	Manufacture Date	2016.04.27
Total Quantity	481.2KG	Report Date	2016.04.30
Commercial Quantity	10.0KG	Re-test Date	2020.04.26
Inspection No.	160300056		

TEST	SPECIFICATIONS (USP)	RESULTS
Characteristics	off-white to light tan or light yellow odorless powder	Complies
Identification	A. IR B. UV C. TLC	Complies
Water	≤ 0.5%	0.10%
Residue on ignition	≤ 0.3%	0.05%
Heavy metals	≤ 0.005%	< 0.005%
Assay	97.0~103.0%	99.53%

Conclusion . The production meets the requirements of USP 34

Analyst 李林 Supervisor 李林 Chief of Laboratory: Li Lin 李林

UNIVERSITAS ISLAM NEGERI
ALAUDDIN
 MAKASSAR

Gambar 28. Sertifikat analisis piroxicam

Lampiran 22. Sertifikat Analisis Asam Tartrat

Certificate of Analysis
L(+) Tartaric Acid


We certify having tested the above material and found it to comply with the requirements of the BRITISH PHARMACOPOEIA, EUROPEAN PHARMACOPOEIA, FOOD CHEMICALS CODEX, UNITED STATE OF AMERICAN PHARMACOPOEIA and the NATIONAL FORMULARY OF THE UNITED STATE OF AMERICA.

ANALYSIS	SPECIFICATION	RESULT
Description and Identification	To Comply with BP/Ph, EUR/Ph, F.C.C., US/Ph and N.F.	Complies
Solution (40% w/v water)	Substantially clear and free from "foreign" matter	Complies
ASSAY (dry basis)	99.7% to 100.5%	99.8%
LOSS ON DRYING	Max. 0.2%	0.01%
IRON	Max. 20ppm	Under 20ppm
ARSENIC	Max. 1ppm	Negative
HEAVY METALS	Max 10ppm	Under 10ppm
LEAD	Max 10ppm	Under 10ppm
IRON	Max. 20ppm	Under 20ppm
SULPHATE	Max. 150ppm	Under 150ppm
CHLORIDE	Max. 100ppm	Under 100ppm
OXALIC ACID	Negative	Negative
SULPHATED ASH	Max 0.05%	Under 0.05%
SPECIFIC ROTATION	+12/+12.8	Complies

SIEVE ANALYSIS

3.60	% Refusing 850	microns
2.10	% Refusing 250	microns

United States Offices:
194 Camino Oruga, #9, Napa, CA 94558
2028 S. Third Street, Fresno, CA 93702
Tel: 888-204-9333 Fax 888-761-4007
www.vinicas.com - info@vinicas.com


VINICAS

Chilean Office:
Galvarino Gallardo 1588, Santiago, Chile
Tel: (56) 2-235-9482 Fax: (56) 2-236-0253
www.vinicas.cl - info@vinicas.cl

Gambar 29. Sertifikat analisis asam tartrat

DAFTAR RIWAYAT HIDUP

Assalamu'alaikum warahmatullahi wabarakatuh



Penulis lahir di Balangtaroang, Kabupaten Bulukumba pada tanggal 26 April 1996. Pendidikan Dasar diselesaikan di SDN 77 Bonto Baju, pendidikan menengah di SMPN 4 Bulukumpa dan SMAN 1 Bulukumpa. Pada tahun 2013, penulis melanjutkan pendidikannya di Kota Makassar, dengan memasuki Program Studi Farmasi, UIN Alauddin Makassar.

Penulis lahir dari seorang ayah bernama Drs. A. Ismail Sakka dan seorang Ibu bernama Suratmi. Penulis merupakan anak bungsu dari tiga orang bersaudara.

Penulis pernah aktif di beberapa organisasi, seperti ekstrakurikuler SIGMA (Simpul Siswa Gemar Matematika), Rohani Islam SMAN 2 Bulukumba, OSIS SMAN 2 Bulukumba, *Study Club* Avicenna, HMI Farmasi UIN Alauddin Makassar, dan tim paduan suara Farmasi UIN Alauddin Makassar.

Dalam perjalanannya memasuki perguruan tinggi, penulis mendaftarkan diri pada 5 jalur masuk perguruan tinggi dan lulus di Jurusan Kimia UIN Alauddin Makassar di jalur SPMB-PTAIN Prestasi. Namun prioritas utama penulis adalah jurusan Farmasi jadi penulis mendaftarkan diri di Jurusan Farmasi pada jalur SPMB-PTAIN tertulis dan lulus.